

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

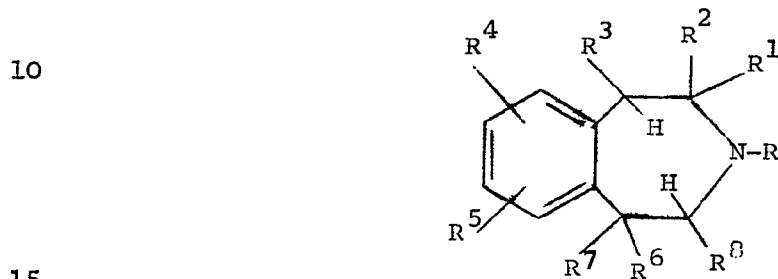
1^{re} PUBLICATION

- ②② Date de dépôt 14 février 1972, à 14 h 55 mn.
④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 39 du 28-9-1973.
- ⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 41/00, 57/00.
- ⑦① Déposant : PENNWALT CORPORATION. Société constituée selon les lois de l'État de
Pennsylvanie, USA, résidant aux États-Unis d'Amérique.
- ⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①
- ⑦④ Mandataire : Langner Parry, 7, rue de la Paix, Paris (2).
- ⑤④ 1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépines et leur préparation.
- ⑦② Invention de : Bola Vithal Shetty.
- ③③ ③② ③① Priorité conventionnelle :

L'invention concerne des 1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépines substituées.


On utilise les composés de cette invention comme agents analgésiques, réduisant ainsi la douleur chez les animaux. On les utilise également comme antagonistes des narcotiques comme la morphine.

Les composés ont la formule générale :




Formule I

où R = H, un groupement alkyle inférieur ; un groupement alcényle inférieur contenant de 3 à 6 atomes de carbone, comme les groupements hydrocarbonés, insaturés et aliphatiques, à bas poids moléculaire, monovalents, contenant une double liaison, par exemple $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, etc ; un groupement aralcényle inférieur, par

exemple $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  ; un groupement cycloalkylalkyle, par

exemple $-\text{CH}_2-$  , $-\text{CH}_2-$  , $-\text{CH}_2-$  , etc ; le

groupement propargyle, c'est-à-dire $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$; un groupement aralkyle inférieur, le groupement aryle étant choisi dans le groupe formé des groupements phényle, tolyle, nitrophényle, aminophényle, acylaminophényle, méthoxyphényle, hydroxyphényle, méthylaminophényle, éthylaminophényle, diméthylaminophényle, le composé phényle étant substitué en ortho, méta ou para ; un groupement hydroxyalkyle, un groupement hydroxyalkyle estérifié par un acide inférieur ; un groupement hétérocyclique comme les groupements thiényl, pyridinyle, furyl ; un groupement alkyle hétérocyclique comme les groupements phénylpipérazinyléthyle, 4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyléthyle ou ces groupements estérifiés comme le groupement 4-propionoxy-4-phényl-1-pipéridinyléthyle,

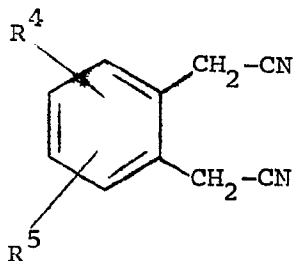
- les groupements pipéridinyléthyle, phénylpipéridinyléthyle, pipérazinyléthyle, morpholinyléthyle, dialkylaminoalkyle, 2-phthalimidoéthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en ortho, méta ou para, par un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle), 2-(2-isoindoliny1)-éthyle (la partie phényle pouvant être substituée en ortho, méta ou para par un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle), 2-(1-adamantyl)éthyle (la partie adamantyle pouvant être substituée par un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle), 2-4-benzyl-1-pipérazinyl7-éthyle (la partie phényle pouvant être substituée en ortho, méta ou para par un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle), 2-4-(o-méthylbenzyl)-1-pipérazinyl7-éthyle (la partie phényle pouvant être substituée en ortho, méta ou para par un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle).
- $\text{R}^1 = \text{H}$ quand $\text{R}^2 =$ un groupement alkyle inférieur ; R^1 et $\text{R}^2 =$ un groupement alkyle inférieur ; $\text{R}^1 = \text{H}$ quand $\text{R}^2 =$ un groupement phényle, phénylalkyle ;
- $\text{R}^3 = \text{H}$, un groupement alkyle inférieur ;
- R^4 et $\text{R}^5 =$ un hydrogène, des groupements alcoxy inférieur, par exemple $-\text{OCH}_3$; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$; hydroxyle, pyridinecarboxyle de formule $-\text{OCO}-$  ; amine, alkyle inférieur, un halogène,

25 des groupements nitro ;

- $\text{R}^6 = \text{R}^7 = \text{H}$, un groupement alkyle inférieur, phényle, phénylalkyle ;
- $\text{R}^8 = \text{H}$, un groupement alkyle, phényle, phénylalkyle.

Dans la discussion suivante du procédé de l'invention, les symboles R à R^8 doivent être considérés tels que définis ci-dessus, 30 sauf indication contraire dans la discussion. On peut préparer les composés de l'invention où R est l'hydrogène, en traitant un composé de formule

35

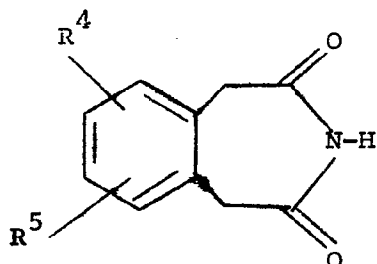


Formule II

avec un acide halohydrique dans un solvant polaire, comme l'acide acétique, en chauffant dans l'eau le dérivé résultant qui est une 2-amino-3-halobenzazépine pour obtenir un imide cyclique de formule

5

10



Formule III

et en réduisant sélectivement les groupements carbonyle adjacents au groupement imide du composé de Formule III.

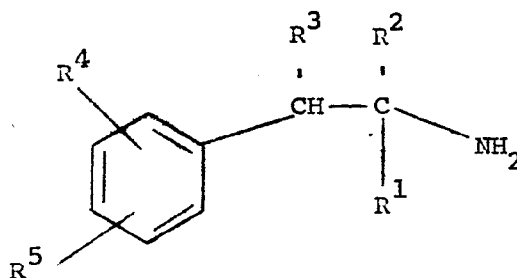
Le borane est un réactif approprié pour réduire les groupements carbonyle du composé de Formule III.

On peut également préparer les composés de l'invention où R est l'hydrogène en hydrogénant un composé de Formule II.

On effectue de préférence l'hydrogénation de façon catalytique en utilisant un catalyseur au nickel Raney.

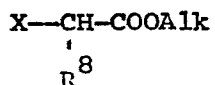
On peut préparer les composés de l'invention où R est l'hydrogène et où les substituants R^1 à R^7 sont des groupements alkyle inférieur, phényle ou phényl(alkyle inférieur), en faisant réagir une amine de formule

30



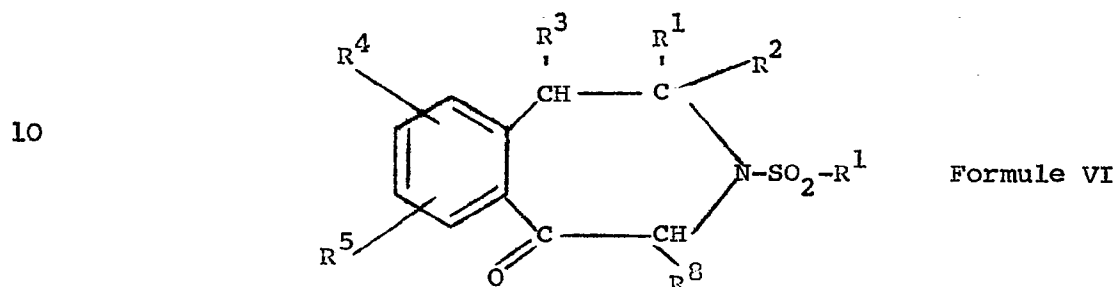
Formule IV

avec un composé de formule R^1-SO_2X où R^1 est un radical organique et X est un halogène, en faisant réagir le sulfonamide correspondant ainsi obtenu avec un ester de formule



Formule V

où Alk est un groupement hydrocarboné et X est un halogène, en hydrolysant l'ester résultant, en traitant l'acide ainsi obtenu avec un agent d'halogénéation comme le chlorure de sulfonyle pour obtenir l'halogénure d'acide correspondant, en ajoutant l'halogénure d'acide à une suspension froide d'halogénure d'aluminium pour obtenir une benzazépinone de formule



15

en réduisant sélectivement le groupement carbonyle de la partie azépinone du composé de Formule VI et en éliminant le radical R^1-SO_2- .

On préfère utiliser le chlorure de p-toluènesulfonyl comme composé de formule R^1-SO_2X , alors que l'on préfère comme ester de formule V le bromacétate d'éthyle ou un de ses dérivés substitués convenablement.

Le borohydrure de sodium est un réactif préféré pour réduire sélectivement le groupement carbonyle du composé de Formule VI.

25 On peut préparer les composés de Formule I où R est autre que l'hydrogène, en faisant réagir un tel composé où R est l'hydrogène, avec un réactif qui remplace l'hydrogène par un des groupements R autres que l'hydrogène. De tels réactifs comprennent les composés de formule RX et $R-C : OX$ où R est autre que l'hydro-
30 gène et X est un halogène, ainsi que les aldéhydes et les cétones ayant au moins trois atomes de carbone.

Quand on utilise un réactif de formule $R-C : OX$, la partie carbonyle est ensuite sélectivement réduite en groupement méthylène. L'hydrure de lithium et d'aluminium est un réactif
35 préféré pour la réduction.

Quand on utilise comme réactif un aldéhyde ou une cétone, on peut réduire la double liaison de la partie liée à l'atome d'azote du noyau azépine du produit. On préfère, pour la réduction, utiliser le borohydrure de sodium.

40 On peut faire des changements appropriés des substituants

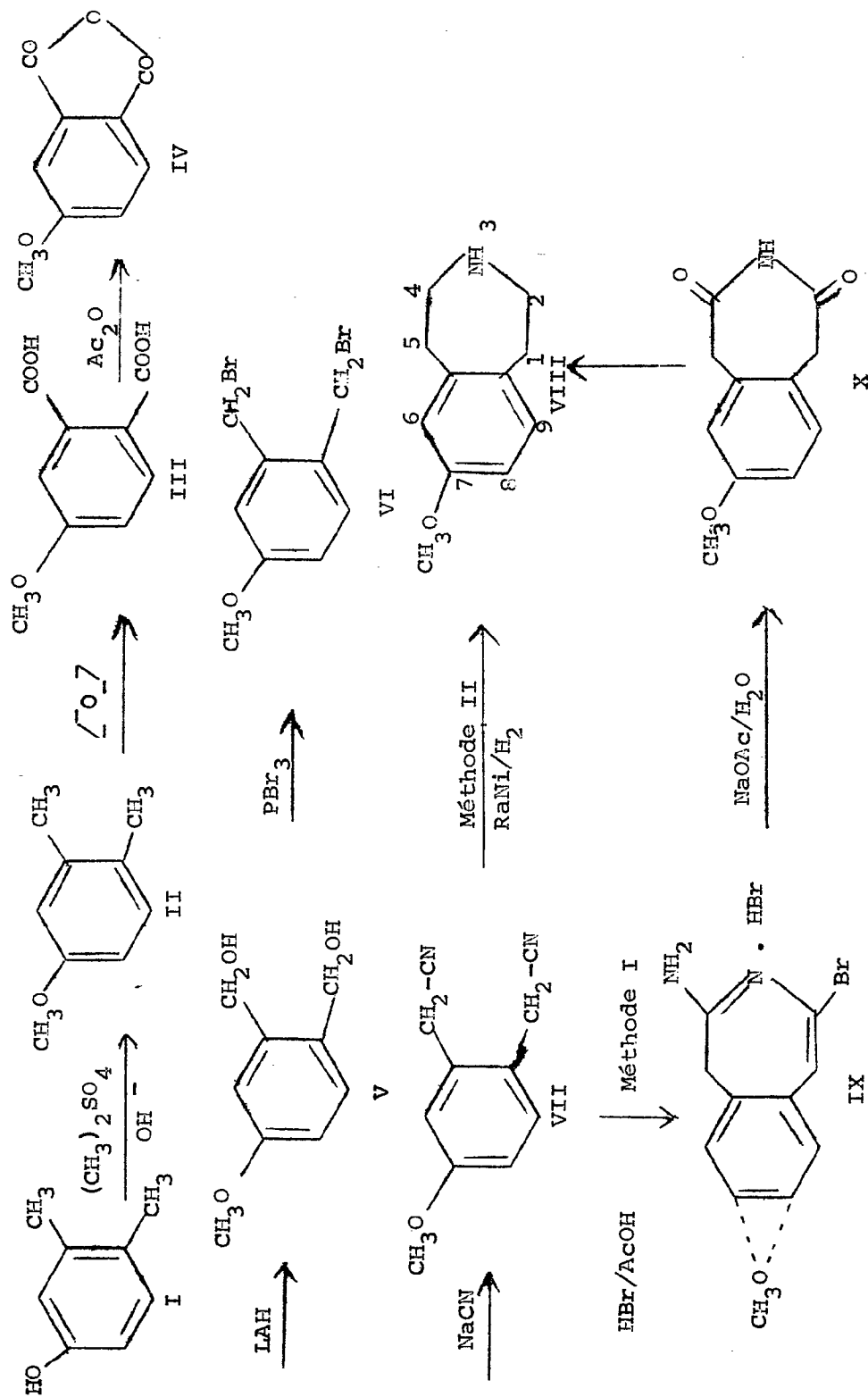
R^4 et R^5 des composés de formule I par des moyens apparents à l'homme de l'art. Dans un mode de réalisation du procédé de l'invention, on traite les composés de Formule I où R est l'hydrogène et au moins un des groupements R^4 et R^5 est un groupement alcoxy, par un acide halohydrique en solution dans l'eau, de préférence l'acide bromhydrique, pour éliminer le groupement alcoxy et le remplacer par un groupement hydroxyle. On peut effectuer l'élimination avant ou après la réaction du composé de formule I avec les composés de formule RX et $RC : OX$, un aldéhyde ou une cétone, comme indiqué ci-dessus.

Les composés ci-dessus étant des bases organiques, forment facilement des sels avec les acides organiques ou minéraux comme les acides chlorhydrique, maléique, tartrique, sulfurique, et les autres acides non toxiques, pour former des sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

Les composés particulièrement satisfaisants du point de vue de l'analgésie et de l'antagonisme aux narcotiques sont les composés dans lesquels R^4 et R^5 sont des groupements hydroxyle ou alcoxy inférieur.

Le Schéma de Réaction A suivant illustre deux techniques générales de préparation d'un composé représentatif de formule I où R est un atome d'hydrogène, l'un des groupements R^4 et R^5 est un groupement méthoxy et l'autre un atome d'hydrogène, les substituants R^1 à R^3 et R^6 à R^8 étant l'hydrogène.

Schéma de réaction A
PREPARATION de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3'-benzazépine



Les modes opératoires suivants illustrent la préparation des intermédiaires utilisés dans la synthèse indiquée dans le schéma de réaction précédent.

Mode opératoire I

3,4-Diméthylanisole

- 5 On met en suspension du 3,4-diméthylphénol (1 kg, 8,2 moles) dans de l'eau (3300 ml) et on chauffe le mélange agité à 45°C. On enlève la source de chaleur. On ajoute alternativement sous agitation constante des portions de sulfate de diméthyle 10 (1310 g, 10,4 moles) et d'une solution d'hydroxyde de sodium (576 g, 14,4 moles) dans de l'eau (1480 ml), de façon que la chaleur de réaction maintienne la température à 47 - 50°C. L'addition prend environ 5 heures. On agite à la température de la pièce le mélange résultant pendant encore 3 heures puis on 15 le laisse au repos toute la nuit à la température de la pièce.
- On extrait le mélange réactionnel avec du chloroforme (1 x 800 ml, 3 x 400 ml). On lave les couches chloroformiques réunies avec de l'eau (3 x 200 ml). Après séchage de la solution chloroformique sur du sulfate de magnésium anhydre, on évapore le 20 solvant dans un évaporateur rotatif à 15 mm de mercure. On distille l'huile légèrement jaune qui reste, à une pression de 7 mm, et on recueille la fraction bouillant entre 85 et 88°C. On recueille 942 g.

Mode opératoire II

Acide 4-méthoxyphtalique

- 25 On met en suspension du 3,4-diméthylanisole (250 g, 1,84 mole) dans de l'eau (7 l) à 70°C. On ajoute petit à petit du permanganate de potassium (2 kg, 12,6 moles) à une vitesse qui maintient la température entre 75 et 85°C. L'addition est terminée en 5 heures.
- 30 On agite pendant encore 3 heures le mélange réactionnel, sans le chauffer, puis on le laisse toute la nuit à la température de la pièce. On enlève le bioxyde de manganèse précipité par filtration sous vide. On ajoute du chlorure de sodium (1500 g) au filtrat que l'on acidifie ensuite avec de l'acide chlorhydrique 35 concentré (environ 800 ml) jusqu'à pH 1-2. On extrait le précipité par de l'acétate d'éthyle (3 x 1 l). On sèche l'extrait d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium anhydre, puis on évapore le solvant à 15 mm de mercure. Le solide résiduel a un point d'ébullition de 168 - 174° et un poids de 240 g.

Mode opératoire IIIAnhydride 4-méthoxyphtalique

On mélange de l'acide 4-méthoxyphtalique (959 g, 5,06 moles) et de l'anhydride acétique (2 l) et on les chauffe à reflux.

- 5 Après 2 heures à reflux, on filtre la solution pendant qu'elle est encore chaude. On refroidit le filtrat à la température de la pièce puis on le refroidit à -70°C pendant la nuit. On récupère le précipité solide par filtration sous vide, on le lave avec de l'éther de pétrole ($40 - 60^{\circ}$) et on le sèche à l'air.
- 10 Le précipité a un poids de 649 g et un point de fusion de $89 - 94^{\circ}\text{C}$.

- On évapore à siccité à 15 mm de mercure les liqueurs-mères d'anhydride acétique. On dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle (1 l) et on lave la solution avec de l'eau (2 x 500 ml), avec une solution saturée de carbonate de sodium (2 x 500 ml),
- 15 de l'eau (500 ml), et une solution saline saturée (500 ml). On sèche l'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium anhydre et on l'évapore à 15 mm. Le solide obtenu a un point de fusion de $89 - 93^{\circ}\text{C}$ et un poids de 103 g.

Mode opératoire IV4-Méthoxy-o-xylénol

On met en suspension de l'hydrure double de lithium et d'aluminium (75 g, 1,98 mole) dans du tétrahydrofurane (2 l) sous atmosphère d'azote à la température de la pièce. On ajoute goutte à goutte à la suspension agitée une solution d'anhydride 4-méthoxyphthalique (250 g, 1,40 mole) dans du tétrahydrofurane (500 ml) pendant 3 heures. On chauffe à reflux le mélange réactionnel résultant pendant 2 heures puis on le laisse toute la nuit à la température de la pièce. On ajoute successivement de l'eau (75 ml), une solution d'hydroxyde de sodium à 15% (75 ml) et de l'eau (225 ml), au mélange réactionnel agité et refroidi par de la glace. On continue à agiter pendant encore une heure; puis on filtre les sels. On sèche le filtrat sur du sulfate de magnésium. On évapore le solvant séché à 15 mm. On obtient une huile incolore qui se solidifie au repos en donnant 217 g du diol de point de fusion 69-73°C et de point d'ébullition 146°C à 0,025 mm.

Analyse élémentaire

- 20 Calculée pour $C_9H_{12}O_3$; C = 64,27; H = 7,19.
Trouvée C = 64,01; H = 7,43.

Mode opératoire V4-Méthoxy- α,α' -dibromo-o-xylène

On met en suspension du 4-méthoxy-o-xylénol (250 g, 1,49 mole) dans du dichlorométhane (2,5 l) à la température de la pièce. On ajoute goutte à goutte pendant 5 heures et demie du tribromure de phosphore (417 g, 1,49 mole). La température ne dépasse jamais 35°C. On ajoute en 5 heures les 100 premiers ml de bromure, et le reste en 30 minutes. On agite le mélange réactionnel pendant encore 2 heures puis on le refroidit à 10°C et on ajoute 500 ml d'eau en 10 minutes. La température reste inférieure à 25°C. Après encore 5 minutes, on sépare le dichlorométhane et on le lave avec une solution saturée de carbonate de sodium (500 ml), de l'eau (2 x 400 ml) et une solution saline saturée (400 ml). On sèche la solution de dichlorométhane sur sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant à une pression de 15 mm fournit 430 g d'un solide de point de fusion 48 - 50°.

On recristallise le produit dans de l'éther de pétrole (40 - 60°C). Son point de fusion est alors 49 - 49,5°C.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_9H_{10}Br_2O$: C = 37,04; H = 3,43; Br = 54,36

Trouvée : C = 37,15; H = 3,60; Br = 54,42.

Mode opératoire VI5 4-Méthoxy-o-phénylènediacétonitrile

- On met en suspension du cyanure de sodium finement moulu (73 g, 1,48 mole) dans du diméthylsulfoxyde (500 ml) à l'aide d'un "Vibro-Mixer". On ajoute goutte à goutte à la suspension de cyanure une solution de 4-méthoxy- α, α' -dibromo-o-xylène (113 g, 0,384 mole) dans du diméthylsulfoxyde (200 ml). On garde la température interne à 35-38°C en utilisant un bain de glace. L'addition prend 15 minutes. On continue l'agitation du mélange réactionnel pendant encore 1 heure et demie. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau (4 l). On extrait le mélange aqueux avec de l'éther (2 x 1 l, 3 x 300 ml) et on lave les extraits étherés combinés avec de l'acide chlorhydrique dilué (6N) (2 x 500 ml), une solution saturée de carbonate de sodium (1 x 500 ml), de l'eau (3 x 500 ml), et une solution saturée de chlorure de sodium (2 x 500 ml). On sèche la couche étherée sur du sulfate de magnésium. On évapore la solution étherée séchée et l'on obtient une huile que l'on distille en recueillant la fraction qui bout entre 160 et 165° (à 0,1 mm). On recueille 53 g. On cristallise l'huile obtenue dans l'éther (650 ml) ce qui donne 45 g (p.f. 51 - 53°).
- On fait une seconde récolte de 5,8 g (p.f. 49 - 51°).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{11}H_{10}N_2O$: C = 70,78; H = 5,48; N = 14,90.

Trouvée C = 70,95; H = 5,41; N = 15,05.

Mode opératoire VII30 4-Méthoxy-o-phénylènediacétimide

- On dissout dans de l'acide acétique (180 ml) du 4-méthoxy-o-phénylènediacétonitrile (135 g, 0,725 mole) et on l'ajoute goutte à goutte pendant 30 minutes à une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique (32%, 500 g) à 15 - 20°C.
- On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures. On filtre le solide précipité et on le lave avec de l'acide acétique jusqu'à ce que le solide soit incolore. On lave le solide à l'acétone et on le sèche à l'air. Il pèse alors 196 g.
- On ajoute le solide ci-dessus à de l'eau (3,5 l) que l'on

a auparavant chauffée à 85°. Quand tout le solide est dissout, on ajoute pendant cinq minutes de l'acétate de sodium anhydre (48 g, 0,59 mole). La température monte à 93° et on la maintient à 92 - 93° pendant 1 heure. On enlève la source de chaleur et on agite le mélange réactionnel pendant 45 minutes pendant que la température descend à 70°. On filtre le mélange réactionnel chaud pour obtenir l'imide désiré de point de fusion 180 - 183°, (105 g). On recristallise l'imide dans le méthanol absolu. Son point de fusion est alors 181 - 183°.

IO Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{11}H_{11}NO_3$: C = 64,38; H = 5,40; N = 6,83.

Trouvée C = 64,57; H = 5,59; N = 6,62.

On donne les exemples suivants de composés spécifiques et de leur préparation pour illustrer l'invention, étant entendu que les autres composés ^{ayant} la formule générale peuvent être fabriqués par des modifications de routine connues dans la technique.

Exemple la

7-Méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

Méthode I

20 On ajoute par portions pendant 20 minutes du 4-méthoxy-o-phénylènediacétimide (50 g, 0,245 mole) à une solution de borane dans le tétrahydrofurane (1 l, 1 mole dans BH_3), que l'on agite à 10°C sous atmosphère d'azote. On agite la solution à la température de la pièce pendant 5 heures. On ajoute 25 de l'acide chlorhydrique (6N, 20 ml) au mélange réactionnel agité et refroidi par de la glace, pendant 45 minutes. La formation d'écume initiale subsiste et on ajoute encore 230 ml d'acide chlorhydrique (6N) pendant 30 minutes. On agite la suspension à la température de la pièce pendant 16 heures, puis 30 on filtre les parties insolubles. On évapore le filtrat à siccité à 15 mm et on traite le solide résiduel avec de l'eau (500 ml). On filtre le mélange aqueux et on alcalinise le filtrat avec une solution à 10% d'hydroxyde de sodium. On extrait l'huile précipitée par le benzène (1 l) et on sèche 35 l'extrait benzénique sur du sulfate de magnésium. L'évaporation du benzène fournit une huile (32 g) que l'on distille à 0,05 mm. On recueille la fraction qui bout entre 90 et 93°. Elle pèse 28 g.

On analyse l'amine sous forme de son maléate que l'on 40 recristallise dans la méthyléthylcétone. Son point de fusion

est de 140 - 141°.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{11}H_{15}NO - C_4H_4O_4$: C = 61,42; H = 6,53;
N = 4,78.

5 Trouvée C = 61,52; H = 6,74; N = 4,93.

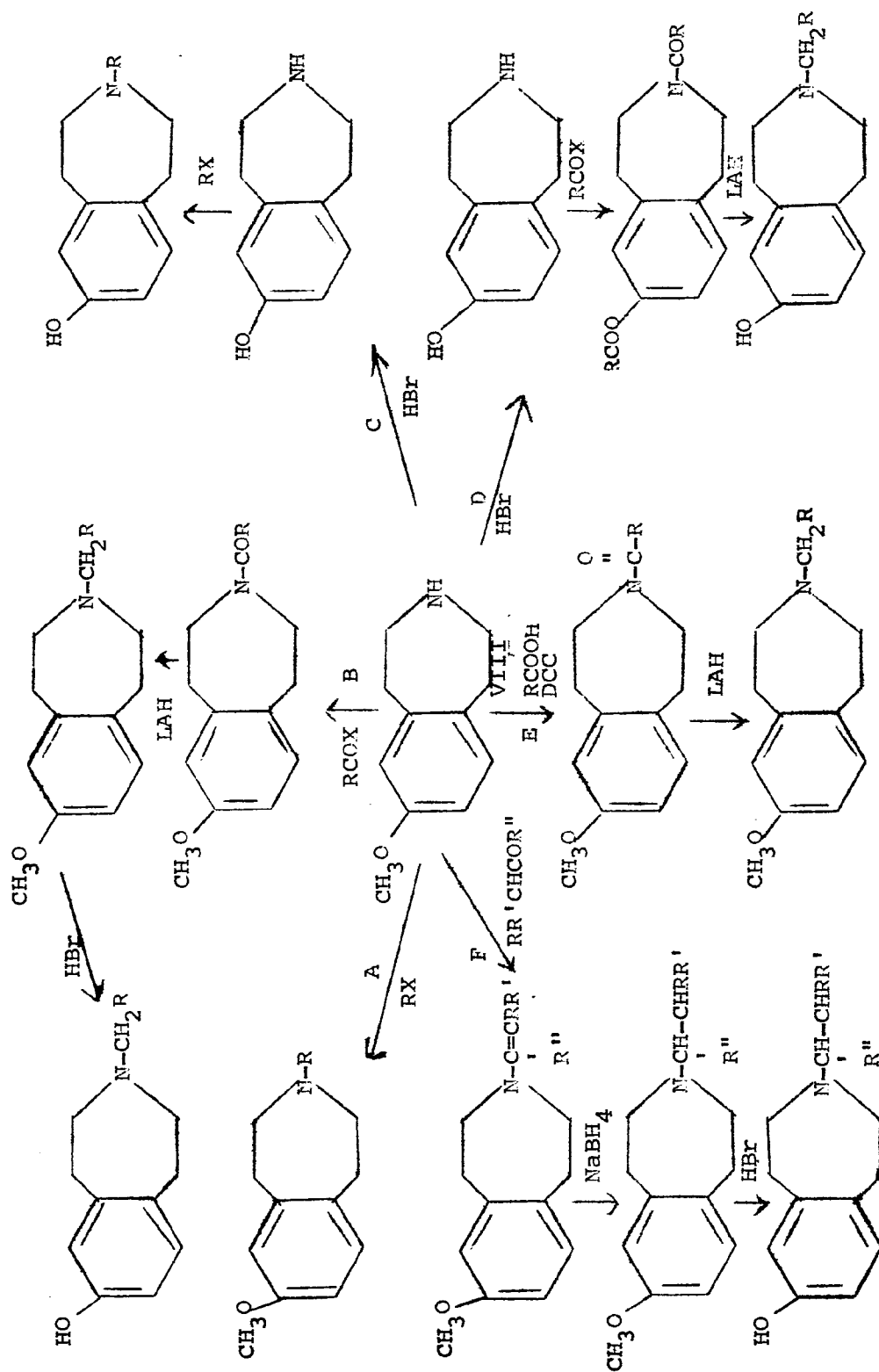
Exemple 1b

Méthode II

On charge une bombe d'hydrogénation de Parr (1 l) avec
du 4-méthoxy-o-phénylènediacétonitrile (75 g, 0,403 mole),
10 de l'éthanol absolu (500 ml) et un catalyseur au nickel
Raney (Raney n° 28 dans l'eau, 50 g de catalyseur humide). On
lave plusieurs fois le catalyseur avec du méthanol absolu
avant de l'ajouter. On chauffe la bombe jusqu'à ce que la tem-
pérature de la solution soit de 90°C, et la pression d'hydro-
15 gène est de 68 atmosphères. On commence à agiter et on arrête
le chauffage. On effectue la réduction à 68 - 48 atmosphères
et on continue à agiter pendant que la température descend à
30°C. La réduction de la pression d'hydrogène est de 120
atmosphères. On enlève le catalyseur par filtration et on éva-
20 pore le solvant. On distille l'huile résiduelle et on recueille
la fraction qui bout entre 82 et 86°C (sous 0,01 mm). Elle
pèse 24 g.

Le schéma de réaction B suivant illustre la technique uti-
lisée pour substituer des groupements divers à un atome d'hy-
25 drogène en position 3 d'une benzazépine.

Schéma de la Réaction B
OBTENTION DE BENZAZEPINES SUBSTITUEES EN 3



Exemple 27-Hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

(Déméthylation)

On chauffe à reflux pendant 3 heures de la 7-méthoxy-
5 1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (15 g, 0,085 mole) avec une
solution aqueuse à 48% d'acide bromhydrique (120 ml). On
évapore sous vide l'acide en excès et on lave le solide rési-
duel à l'acétone et on le filtre pour obtenir le sel (19,5 g)
du composé cité en titre. On recristallise le sel dans l'étha-
10 nol absolu. Il a alors un point de fusion de 248 - 249°.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{10}H_{13}NO - HBr$ C = 49,19; H = 5,78;
Br = 32,73; N = 5,74.

Trouvée : C = 49,15; H = 6,00; Br = 32,44; N = 5,61.

15 On obtient l'amine libre en traitant le sel ci-dessus
en solution aqueuse avec une quantité équivalente d'hydroxyde
de sodium. On filtre le précipité solide et on le recristallise
dans l'isopropanol. Son point d'ébullition est de 191 - 193°.

Analyse élémentaire

20 Calculée pour $C_{10}H_{13}NO$: C = 73,59; H = 8,03; N = 8,58.

Trouvée : C = 73,34; H = 8,03; N = 8,71.

Exemple 33-(3,3-Diméthylallyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode A)

25 On mélange et on agite à la température de la pièce de la
7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (17,7 g, 0,1 mole),
de la triéthylamine (10,1 g, 0,1 mole), du benzène (200 ml)
et du diméthylformamide (40 ml). On ajoute goutte à goutte du
1-chloro-3-méthyl-2-butène (10,7 g, 0,107 mole) pendant 15
30 minutes. On agite le mélange réactionnel pendant 4 heures, puis
on ajoute de l'eau (200 ml). On sépare la couche benzénique
et on la lave à l'eau. Après séchage sur du sulfate de magnésium,
on évapore le benzène sous vide pour obtenir une huile de
poids 1,5 g. On purifie l'huile par chromatographie sur gel
35 de silice et élution avec un mélange benzène:méthanol (9:1).
On transforme l'amine pure (15,7 g) en chlorhydrate que l'on
recristallise dans l'isopropanol (point de fusion 204 -206,5°).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{16}H_{23}NO - HCl$: C = 68,21; H = 8,58;
N = 4,97; Cl = 12,58.

Trouvée : C = 68,14; H = 8,69; N = 5,00; Cl = 12,71.

5 Exemple 43-(3,3-Diméthylallyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode C)

On ajoute de la triéthylamine (23,2 g, 0,23 mole) à une solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (28 g, 0,115 mole) dans du diméthylformamide (120 ml) que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes du 1-chloro-3-méthyl-2-butène (13,2 g, 0,127 mole). On chauffe le mélange réactionnel à 50°C pendant 2 heures. On ajoute de l'eau (200 ml) et on isole le produit par extraction à l'éther éthylique.

On sèche l'extrait étheré sur du sulfate de magnésium, puis on évapore l'éther pour obtenir un solide. On triture le solide avec du cyclohexane et on filtre pour obtenir 20 g du composé cité en titre. On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol absolu (point de fusion 254,5 - 256°C).

Analyse élémentaire :

Calculée pour $C_{15}H_{21}NO - HCl$: C = 67,30; H = 8,28;
N = 5,23; Cl = 13,24.

25 Trouvée : C = 67,48; H = 8,34; N = 5,32; Cl = 13,39.

Exemple 53-Cyclopropylméthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
(Méthode B)

l'acide

On ajoute goutte à goutte une solution du chlorure de/cyclo-
 5 propanecarboxylique (10 g, 0,0955 mole) dans du tétrahydrofuranne
 (50 ml), à une solution de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-
 benzazépine (13 g, 0,0735 mole) et de pyridine (6,9 g, 0,087 mole)
 dans du tétrahydrofuranne (100 ml) à 0°C pendant 30 minutes.
 On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce
 10 pendant encore 2 heures. On ajoute 200 ml d'eau et on évapore
 sous vide le tétrahydrofuranne. On extrait l'amide par l'éther
 diéthylique et on lave la couche éthérée avec une solution à
 5% d'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique (3N).
 Après avoir séché l'extrait éthéré sur du sulfate de magnésium,
 15 on évapore sous vide le solvant pour obtenir l'amide.

On peut recristalliser l'amide dans le cyclohexane pour
 obtenir la 3-cyclopropylcarbonyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-
 3H,3-benzazépine pure (p.f. 58-60°C).

Analyse élémentaire

20 Calculée pour $C_{15}H_{19}NO_2$: C = 73,44; H = 7,81; N = 5,71.
 Trouvée : C = 73,69; H = 7,79; N = 5,99.

On dissout l'amine brute dans du tétrahydrofuranne (100 ml)
 et on ajoute la solution goutte à goutte à une suspension d'hydrure
 double de lithium et d'aluminium (2,5 g, 0,066 mole) en chauffant
 25 à reflux le tétrahydrofuranne (250 ml) pendant 30 minutes. On
 chauffe à reflux le mélange réactionnel pendant encore 2 heures.
 On décompose le produit de réaction refroidi en ajoutant succes-
 sivement de l'eau (2,5 ml), une solution à 15% d'hydroxyde de
 sodium (2,5 ml) et de l'eau (7,5 ml). On filtre la solution
 30 tétrahydrofurannique et on la sèche sur du sulfate de magnésium.
 L'évaporation du solvant sous vide fournit l'amine sous forme
 d'une huile pesant 13 g. On transforme l'amine en chlorhydrate
 que l'on cristallise dans l'isopropanol (p.f. 222-223°C).

Analyse élémentaire

35 Calculée pour $C_{15}H_{21}NO.HCl$: C = 67,28; H = 8,28;
 N = 5,23; Cl = 13,24.
 Trouvée : C = 66,98; H = 8,16;
 N = 5,08; Cl = 13,00.

Exemple 63-Cyclopropylméthyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode D)

On ajoute de la triéthylamine (17,7 g, 0,175 mole) à une
5 solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-
benzazépine (13 g, 0,053 mole) dans du diméthylformamide (50 ml)
que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on
refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on ajoute goutte à
goutte pendant 10 minutes du chlorure de l'acide cyclopropane-
10 carboxylique (13 g, 0,124 mole). On agite le mélange réac-
tionnel à la température de la pièce pendant une heure. On ajoute
100 ml d'eau au mélange réactionnel et on extrait le précipité par
l'acétate d'éthyle (300 ml). On lave l'extrait d'acétate
d'éthyle avec une solution à 10% d'hydroxyde de sodium et de
15 l'acide chlorhydrique (3N). On sèche la couche d'acétate d'éthyle
sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir
l'amide brut (14 g). On recristallise l'amide dans l'éther
diisopropylique (p.f. 87-89°).

Analyse élémentaire

20 Calculée pour $C_{18}H_{21}NO_3$: C = 72,21; H = 7,07; N = 4,68.
Trouvée : C = 72,48; H = 6,99; N = 4,62.

On ajoute goutte à goutte une solution de 3-cyclopropyl-
carbonyl-7-cyclopropylcarbonyloxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benza-
zépine (18 g, 0,06 mole) dans du tétrahydrofuranne (200 ml) à une
25 suspension d'hydrure /^{double} de lithium et d'aluminium (5 g, 0,132 mole)
dans du tétrahydrofuranne (500 ml), à la température de la pièce
pendant 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à la tempé-
rature de la pièce pendant 18 heures. On ajoute avec précaution
de l'acétate d'éthyle (50 ml), puis une solution aqueuse saturée
30 (750 ml) de tartrate d'ammonium. On agite le mélange réactionnel
pendant encore 1 heure. Il se forme deux couches et on sépare
la couche tétrahydrofurannique. On évapore sous vide le solvant
et on dissout le résidu dans du chloroforme. On lave la solution
chloroformique à l'eau et on la sèche sur du sulfate de magnésium.
35 L'évaporation sous vide du chloroforme fournit le composé cité
en titre sous forme d'un solide (12 g). On transforme l'amide en
chlorhydrate que l'on recristallise dans l'isopropanol
(p.f. 220-222°).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{14}H_{19}NO.HCl$: C = 66,24; H = 7,94;
N = 5,52; Cl = 13,97.

Trouvée : C = 66,13; H = 7,74;
N = 5,30; Cl = 13,89.

5

Exemple 73-Cyclobutylméthyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

(Méthode D)

On ajoute de la triéthylamine (27,8 g, 0,275 mole) à une
10 solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-
benzazépine (19,5 g, 0,08 mole) dans du diméthylformamide
(90 ml), que l'on agite à la température de la pièce. Après
5 minutes, on refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on ajoute
goutte à goutte pendant 15 minutes le chlorure de l'acide
15 cyclobutanecarboxylique (22 g, 0,186 mole). On agite le mélange
réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On
ajoute de l'eau (200 ml) au mélange réactionnel et on extrait
le précipité à l'acétate d'éthyle (400 ml). On lave l'extrait
d'acétate d'éthyle avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une
20 solution de bicarbonate de sodium. On sèche la couche d'acétate
d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide
pour obtenir l'amide brut (26 g). On recristallise l'amide
dans l'éther diisopropylique (p.f. 96-98°).

Analyse élémentaire

25 Calculée pour $C_{25}H_{25}NO_3$: C = 73,36; H = 7,70; N = 4,28.
Trouvée : C = 73,60; H = 7,64; N = 4,50.

On ajoute goutte à goutte une solution de 3-cyclobutylcar-
bonyl-7-cyclobutylcarbonyloxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
(18 g, 0,055 mole) dans du tétrahydrofuranne (200 ml), à une
30 suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (5g, 0,132 mo-
le) dans du tétrahydrofuranne (500 ml), à la température de la
pièce pendant 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à la
température de la pièce pendant 20 heures. On ajoute avec
précaution de l'acétate d'éthyle (50 ml), puis une solution
35 aqueuse saturée (500 ml) de tartrate d'ammonium. On agite le
mélange réactionnel pendant encore 1 heure. Il se forme deux
couches et on sépare la couche tétrahydrofurannique. On évapore
sous vide le solvant et on dissout le résidu dans du chloroforme.
On lave la solution chloroformique avec de l'eau et on la sèche
40 sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du chloroforme

fournit un semi-solide que l'on triture avec de l'éther diéthylique et que l'on filtre pour obtenir le composé cité en titre (9,3 g).

On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans un mélange méthanol:éther diéthylique (p.f. 252-254°C).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{15}H_{21}NO.HCl$: C = 67,30; H = 8,28;
N = 5,23; Cl = 13,24.

Trouvée : C = 67,03; H = 8,06;
N = 5,49; Cl = 13,00.

10

Exemple 8

3-Cyclopentylméthyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode D)

On ajoute de la triéthylamine (19,4 g, 0,191 mole) à une solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (12 g, 0,049 mole) dans du diméthylformamide (60 ml), que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes le chlorure de l'acide cyclopentane-20 carboxylique (15,6 g, 0,117 mole). On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On ajoute 200 ml d'eau et on extrait le précipité par l'acétate d'éthyle (300 ml). On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une solution de carbonate de sodium. On sèche la 25 couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir l'amide-ester brut sous forme d'huile (17,5 g).

On dissout l'huile ci-dessus (17,5 g, 0,049 mole) dans du tétrahydrofuranne (150 ml), et on ajoute goutte à goutte la 30 solution à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (3 g, 0,079 mole) dans du tétrahydrofuranne (400 ml) à la température de la pièce pendant 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 17 heures. On décompose le complexe par addition successive d'eau (3 ml), 35 d'une solution à 15% d'hydroxyde de sodium (3 ml) et d'eau (9 ml). On traite l'émulsion résultante avec du gaz carbonique jusqu'à ce que le pH atteigne 8,5. On filtre la solution tétrahydrofurannique pour séparer les sels, on la sèche sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. On dissout l'huile résultante 40 en la chauffant à reflux avec de l'éther diisopropylique (100 ml),

et au cours du refroidissement le composé cité en titre précipite sous forme d'un solide cristallin (8 g). On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans l'éthanol absolu (p.f. 263-265°C).

5 Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{16}H_{23}NO.HCl$:	C = 68,21; H = 8,58;
	N = 4,97; Cl = 12,58.
Trouvée	: C = 68,02; H = 8,49;
	N = 4,92; Cl = 12,58.

10 Exemple 9

3-Allyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

(Méthode C)

On ajoute la triéthylamine (8,25 g, 0,082 mole) à une solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-
15 benzazépine (10 g, 0,041 mole) dans du diméthylformamide (35 ml), que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes du bromure d'allyle (4,96 g, 0,041 mole). On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On ajoute 100 ml
20 d'eau et on isole le produit par extraction par l'acétate d'éthyle. On sèche la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide (6,4 g). On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans l'isopropanol
25 (p.f. 176-178°C).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{13}H_{17}NO.HCl$:	C = 65,13; H = 7,57;
	N = 5,84; Cl = 14,79.
Trouvée	: C = 64,82; H = 7,37;
	N = 5,59; Cl = 14,71.

30

Exemple 10

3-Cyclopentylméthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

(Méthode B)

On ajoute goutte à goutte une solution du chlorure de
35 l'acide cyclopentanecarboxylique (9 g, 0,068 mole) dans du benzène (20 ml), à une solution de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10 g, 0,056 mole) et de triéthylamine (5,65 g, 0,056 mole) dans du benzène (100 ml), à 0° pendant 10 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce
40 pendant 2 heures. On ajoute de l'eau (50 ml) et on sépare l'extrait

benzénique. On lave l'extrait benzénique avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une solution de carbonate de sodium, puis on le sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du benzène fournit l'amide sous forme d'huile (15 g).

- 5 On dissout l'amide brut dans du tétrahydrofuranne (60 ml) et on ajoute cette solution goutte à goutte à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (2,12 g, 0,056 mole) dans du tétrahydrofuranne (90 ml), pendant 30 minutes à la température de la pièce. On agite le mélange réactionnel à la
- 10 température de la pièce pendant 2,5 heures. On décompose le complexe en ajoutant successivement de l'eau (2,1 ml), une solution à 15% d'hydroxyde de sodium (2,1 ml) et de l'eau (6,3 ml). On filtre la solution tétrahydrofurannique et on la sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du
- 15 solvant fournit l'amine sous forme d'une huile que l'on transforme en chlorhydrate (14,4 g). On recristallise le sel dans l'isopropanol (p.f. 250 - 252°C).

Analyse élémentaire

- 20 Calculée pour $C_{17}H_{25}NO.HCl$: C = 69,03; H = 8,86;
N = 4,74; Cl = 11,99.
Trouvée : C = 68,87; H = 8,71;
N = 4,98; Cl = 11,90.

Exemple 11

3-Cyclobutylméthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

- 25 (Méthode B)

On ajoute goutte à goutte une solution du chlorure de l'acide cyclobutanecarboxylique (8,05 g, 0,068 mole) dans du benzène (20 ml), à une solution de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10 g, 0,056 mole) et de triéthylamine (5,65 g, 0,056 mole) dans du benzène (100 ml), à 0° pendant 10 minutes.

30 On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 2 heures. On ajoute de l'eau (50 ml) et on sépare l'extrait benzénique. On lave l'extrait benzénique avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une solution de carbonate de sodium, puis on le sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du benzène fournit l'amide sous forme d'huile.

- On dissout l'amide brut dans du tétrahydrofuranne (60 ml) et on ajoute cette solution goutte à goutte à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (2,12 g, 0,056 mole)
- 40 dans du tétrahydrofuranne (90 ml) pendant 30 minutes à la

température de la pièce. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 2,5 heures. On décompose le complexe par addition successive d'eau (2,1 ml), d'une solution à 15% d'hydroxyde de sodium (2,1 ml) et d'eau (6,3 ml). On 5 filtre la solution tétrahydrofurannique et on la sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du solvant fournit l'amine sous forme d'huile que l'on transforme en chlorhydrate (14,2 g). On recristallise le sel dans un mélange isopropanol: méthanol (10:1). Son point de fusion est de 10 235-236°C.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{16}H_{23}NO.HCl$: C=68,21; H = 8,58;
N = 4,97; Cl = 12,58.

Trouvée : C = 67,95; H = 8,64;
N = 5,09; Cl = 12,64.

15

Exemple 123-Allyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode A)

On mélange et on agite à la température de la pièce de 20 la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (5 g, 0,0282 mole), de la triéthylamine (2,85 g, 0,0282 mole), du benzène (30 ml) et du diméthylformamide. On ajoute goutte à goutte pendant 10 minutes une solution de 3-bromopropène (3,42 g, 0,0282 mole) dans du benzène (20 ml). On agite le mélange réactionnel à la température 25 de la pièce pendant 3 heures, puis on ajoute de l'eau (60 ml). On sépare la couche benzénique et on la lave à l'eau. Après séchage sur du sulfate de magnésium, on évapore sous vide le benzène pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'huile. On transforme l'amine en chlorhydrate (6,2 g). On recristallise 30 le sel dans le mélange méthyléthylcétone:méthanol (10:1). Son point de fusion est de 196-199°C.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{14}H_{19}NO.HCl$: C = 66,24; H = 7,94;
N = 5,52; Cl = 13,97.

35

Trouvée : C = 66,49; H = 8,11;
N = 5,67; Cl = 14,15.

Exemple 137-Hydroxy-3-(2-méthylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode C)

On ajoute de la triéthylamine (8,25 g, 0,082 mole) à une
5 solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-
benzazépine (10 g, 0,041 mole) dans du diméthylformamide (50 ml),
que l'on agite à la température de la pièce. Après 5 minutes,
on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes du chlorure de
méthalkyle (3,72 g, 0,041 mole). On chauffe le mélange réac-
10 tionnel à 50° et on l'agite pendant 3 heures. On ajoute de
l'eau (100 ml) et on isole le produit par extraction par l'acé-
tate d'éthyle. On sèche la couche d'acétate d'éthyle sur du
sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir
le composé cité en titre sous forme d'un solide que l'on
15 transforme en chlorhydrate (8,5 g). On recristallise le sel
dans un mélange isopropanol:méthanol (4:1). Son point de
fusion est de 219-221°.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{14}H_{19}NO.HCl$: C = 66,24; H = 7,94;
20 N = 5,52; Cl = 13,97;
Trouvée : C = 66,01; H = 7,72;
N = 5,49; Cl = 13,82.

Exemple 147-Méthoxy-3-propargyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine25 (Méthode A)

On mélange et on agite à la température de la pièce de la
7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (5g, 0,0282 mole),
de la triéthylamine (2,85 g, 0,0282 mole), du diméthylformamide
(10 ml) et du benzène (40 ml). On ajoute goutte à goutte pendant
30 5 minutes une solution de 3-bromopropyne (3,45 g, 0,029 mole)
dans du benzène (20 ml). On agite le mélange réactionnel à la
température de la pièce pendant 3 heures, puis on ajoute de
l'eau (60 ml). On sépare la couche benzénique et on la lave avec
de l'eau. Après séchage sur du sulfate de magnésium, on évapore
35 le benzène sous vide pour obtenir le composé cité en titre sous
forme d'huile. On transforme l'amine en chlorhydrate (6,3 g). On
recristallise le sel dans le mélange méthyléthylcétone:méthanol
(10:1). Son point de fusion est de 194-195°.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{14}H_{17}NO.HCl$: C = 66,77; H = 7,20;
N = 5,56; Cl = 14,08.

Trouvée : C = 66,68; H = 7,29;
N = 5,43; Cl = 14,09.

5

Exemple 157-Hydroxy-3-propargyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode C)

On ajoute de la triéthylamine (8,7 g, 0,0864 mole) à une
10 solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-
benzazépine (10,54 g, 0,0432 mole) dans du diméthylformamide
(50 ml), que l'on agite à la température de la pièce.
Après 5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes
du 3-bromopropyne (5,16 g, 0,0432 mole). On agite le mélange
15 réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures. On
ajoute de l'eau (100 ml), et on isole le produit par extraction
par l'acétate d'éthyle. On sèche la couche d'acétate d'éthyle
sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour
obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide que
20 l'on transforme en chlorhydrate (11,3 g). On recristallise
le sel dans le mélange isopropanol:méthanol (1:1). Son point
de fusion est de 201-202°.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{13}H_{15}NO.HCl$: C = 65,69; H = 6,79;
N = 5,89; Cl = 14,92.

25

Trouvée : C = 65,89; H = 6,98;
N = 6,01; Cl = 15,16.

Exemple 167-Méthoxy-3-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

30 On dissout de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
(10 g, 0,0565 mole) dans une solution de formaline (24 ml) et
d'acide formique (28 ml) et on chauffe à reflux pendant 6 heures.
Après un repos à la température de la pièce pendant 16 heures,
on évapore les solvants sous vide et on agite le résidu avec
35 une solution à 10% d'hydroxyde de sodium et de l'éther diéthylique.
On lave l'extrait étheré avec de l'eau et on le sèche sur du sulfate
de magnésium. L'évaporation sous vide de l'éther fournit le
composé cité en titre sous forme d'huile que l'on transforme
en chlorhydrate (10,0 g). On recristallise le sel dans le mélange
40 méthyléthylcétone:méthanol (p.f. 188-190°).

72 04829

25

2171879

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{12}H_{17}NO.HCl$: C = 63,29; H = 7,97;
N = 6,15; Cl = 15,57.

Trouvée : C = 63,16; H = 7,74;
N = 6,08; Cl = 15,80.

5

Exemple 177-Hydroxy-3-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

On dissout du méthoxy-3-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (16 g, 0,0837 mole) dans une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique (120 ml) et on chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore sous vide l'excès d'acide et d'eau. On dissout le résidu solide dans l'eau et on l'alcalinise avec une solution saturée de carbonate de sodium. On extrait le produit précipité par l'acétate d'éthyle. On sèche la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide que l'on recristallise dans le mélange éther diisopropylique : méthanol (p.f. 142-146°). On recueille 11 g de produit. On transforme l'amine en chlorhydrate (10,8 g). On recristallise le sel dans le méthanol (p.f. 244 - 248°).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{11}H_{15}NO - HCl$: C = 61,81 ; H = 7,55 ;

N = 6,56 ; Cl = 16,59.

Trouvée

: C = 61,81 ; H = 7,62 ;

N = 6,47 ; Cl = 16,72.

Exemple 183-Ethyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode B)

On ajoute goutte à goutte une solution de chlorure d'acétyle (13,4 g, 0,170 mole) dans le benzène (50 ml), à une solution de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (23,8 g, 0,134 mole) et de pyridine (13,7 g, 0,174 mole) dans du benzène (200 ml), à la température de la pièce pendant 15 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 2 heures. On ajoute de l'eau (100 ml) et on sépare l'extrait benzénique et on le sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du benzène fournit un solide qui cristallise dans l'éther diisopropylique (150 ml). Les cristaux ont un point de fusion de 90 - 91°, et pèsent 26 g.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{13}H_{17}NO_2$: C = 71,20 ; H = 7,82 ; N = 6,39.

Trouvée

: C = 71,25 ; H = 7,87 ; N = 6,26.

On ajoute goutte à goutte une solution de 3-acétyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (16,0 g, 0,073 mole) dans du tétrahydrofurane (50 ml), à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (3,0 g, 0,079 mole) dans du

tétrahydrofuranne (200 ml), pendant 30 minutes à la température de la pièce. On chauffe ensuite à reflux le mélange réactionnel pendant 2 heures. On décompose le complexe en ajoutant successivement de l'eau (3 ml), une solution à 15 % d'hydroxyde de sodium (3 ml) et de l'eau (9 ml). On filtre la solution tétrahydrofurannique et on la sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du solvant fournit l'amine sous forme d'huile que l'on transforme en chlorhydrate que l'on recristallise dans le mélange méthanol : éther diéthylique (1:1). On obtient 12,5 g de cristaux 10 qui fondent à 219 - 221°.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{13}H_{19}NO \cdot HCl$: C = 64,58 ; H = 8,34 ; N = 5,79 ; Cl = 14,66.

Trouvée : C = 64,55 ; H = 8,52 ; N = 5,91 ; Cl = 14,63.

15

Exemple 19

3-Ethyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode B)

On dissout de la 3-éthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (15 g, 0,073 mole) dans une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique (250 ml) et on chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore sous vide l'excès d'acide et d'eau. On dissout le résidu solide dans l'eau et on l'alcalinise avec une solution saturée de carbonate de sodium. On extrait le produit précipité par le chloroforme. On sèche la couche chloroformique 25 sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide que l'on recristallise dans l'éthanol à 50 % d'eau. On obtient 11,3 g de cristaux qui fondent à 168 - 171°. On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans le mélange méthanol : éther diéthylique (1:1). On obtient 11,2 g de cristaux qui 30 fondent à 247 - 250°.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$: C = 63,29 ; H = 7,97 ; N = 6,15 ; Cl = 15,57.

Trouvée : C = 63,51 ; H = 7,87 ; N = 6,01 ; Cl = 15,80.

35

Exemple 20

7-Méthoxy-3n-propyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode B)

On ajoute goutte à goutte une solution de chlorure de propionyle (6,5 g, 0,07 mole) dans du tétrahydrofuranne (20 ml) à une 40

solution de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (12 g, 0,0676 mole) et de triéthylamine (7,04 g, 0,07 mole) dans du tétrahydrofuranne (100 ml), à 0° pendant 15 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures.

5 On ajoute de l'eau (100 ml) et on évapore le tétrahydrofuranne sous vide. On extrait le résidu aqueux avec de l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec de l'acide chlorhydrique (3N) et une solution à 10 % d'hydroxyde de sodium. Après séchage de la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium,

10 on évapore le solvant sous vide pour obtenir l'amide sous forme d'huile.

On dissout l'amide brut dans du tétrahydrofuranne (50 ml) et on ajoute cette solution goutte à goutte à une suspension d'hydruure double de lithium et d'aluminium (2,56 g, 0,0676 mole)

15 dans du tétrahydrofuranne, à la température de la pièce pendant 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On décompose le complexe en ajoutant successivement de l'eau (2,56 ml), une solution à 15 % d'hydroxyde de sodium (2,56 ml) et de l'eau (7,68 ml). On filtre la solution

20 tétrahydrofurannique et on la sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du solvant fournit le composé cité en titre sous forme d'huile (14 g). On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans la méthyléthylcétone (point de fusion 208 - 210°).

25 Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{14}H_{21}NO - HCl$: C = 65,73 ; H = 8,67 ; N = 5,48 ;
Cl : 13,86.

Trouvée : C = 65,69 ; H = 8,67 ; N = 5,54 ;
Cl = 13,92.

30 Exemple 21

7-Hydroxy-3-n-propyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode B)

On dissout de la 7-méthoxy-3-n-propyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13 g, 0,059 mole) dans une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique (100 ml) et on chauffe à reflux pendant

35 3 heures. On évapore sous vide l'excès d'acide et d'eau. On dissout le résidu solide dans de l'eau et on l'alcalinise avec une solution saturée de carbonate de sodium. On extrait le produit précipité par l'acétate d'éthyle. On sèche l'extrait d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et on l'évapore

40 sous vide pour obtenir un solide que l'on triture avec de

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{19}H_{23}NO - HCl$: C = 71,76 ; H = 7,92 ; N = 4,59 ;
Cl = 11,18.

Trouvée C = 71,80 ; H = 7,61 ; N = 4,41 ;
Cl = 11,15.

5

Exemple 237-Hydroxy-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode B)

On dissout de la 7-méthoxy-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (9,8 g, 0,034 mole) dans une solution aqueuse
10 à 48 % d'acide bromhydrique (100 ml) et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On évapore sous vide l'excès d'acide et d'eau. On dissout le résidu solide dans l'eau et on l'alcalinise avec une solution saturée de carbonate de sodium. On filtre le solide précipité et on le sèche (9 g). On transforme l'amine en
15 chlorhydrate que l'on recristallise dans l'eau. Le produit pèse 7 g et a un point de fusion de 100-102°.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{18}H_{21}NO - HCl$: C = 71,15 ; H = 7,30 ;
N = 4,61 ; Cl = 11,67.

20 Trouvée : C = 71,10 ; H = 7,23 ;
N = 4,90 ; Cl = 11,58.

Exemple 247-Méthoxy-3-(1-méthyl-2-phényléthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

25

(Méthode F)

On dissout dans du toluène (100 ml) de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13 g, 0,0735 mole), de la 1-phényl-2-propanone (11 g, 0,082 mole) et de l'acide p-toluènesulfonique (0,3 g) et on les chauffe à reflux pendant 64 heures. On condense
30 le toluène au-dessus d'un extracteur Soxhlet, contenant des tamis moléculaires (type 4A) qui est relié à un appareil Dean-Stark. On dilue la solution toluénique avec du méthanol absolu (200 ml) et on refroidit à 10°C. On ajoute par portions du borohydrure de sodium (10 g, 0,26 mole) au mélange réactionnel agité, pendant
35 15 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures. On ajoute avec précaution de l'eau (500 ml). On sépare la couche toluénique et on extrait ensuite la solution aqueuse avec de l'éther diéthylique (300 ml). On lave les extraits étheré et toluénique combinés avec de l'eau, puis
40 on les sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide

des solvants fournit une huile (22 g). On purifie l'huile par chromatographie sur gel de silice. L'élution de la colonne avec un mélange méthanol : benzène (1:9) fournit le composé cité en titre sous forme d'huile, que l'on transforme en chlorhydrate et que l'on cristallise dans le mélange acétone : éther diéthylique (1:1). Les cristaux pèsent 12,5 g et ont un point de fusion de 172 - 182°. On recristallise le sel dans l'acétone. On obtient 7 g de produit fondant à 179 - 182°.

Analyse élémentaire

10	Calculée pour $C_{20}H_{25}NO - HCl$:	C = 72,38 ; H = 7,90 ;
		N = 4,22 ; Cl = 10,68.
	Trouvée	: C = 72,61 ; H = 7,86 ;
		N = 4,30 ; Cl = 10,61.

Exemple 2515 7-Hydroxy-3-(1-méthyl-2-phényléthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

On met en suspension du chlorhydrate de 7-méthoxy-3-(1-méthyl-2-phényléthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13,0 g, 0,039 mole) dans une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique (180 ml) et on chauffe à reflux en agitant vigoureusement pendant 7 heures. On filtre le mélange réactionnel refroidi et on lave le précipité à l'eau et à l'acétone. On obtient 13,5 g de produit fondant à 240 - 250°. On dissout le solide dans le mélange diméthylformamide : eau (50 ml : 1 l) et on ajoute une solution d'hydroxyde de sodium (50 %, 3,12 g). On extrait la gomme précipitée par le chloroforme et on sèche la solution chloroformique sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du chloroforme fournit le composé cité en titre sous forme d'huile. On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol (p.f. 273 - 283° avec décomposition). On en recueille 8 g.

Analyse élémentaire

25	Calculée pour $C_{19}H_{23}NO - HCl$:	C = 71,80 ; H = 7,61 ;
		N = 4,41 ; Cl = 11,16.
	Trouvée	: C = 72,09 ; H = 7,78 ;
35		N = 4,71 ; Cl = 11,17.

Exemple 263-(p-Aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
(Méthode E)

On ajoute une solution d'acide p-nitrophénylacétique (11,7 g, 0,064 mole) dans du tétrahydrofuranne (50 ml) à une solution

de 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10,3 g, 0,058 mole) dans du tétrahydrofuranne (50 ml), à la température de la pièce. On ajoute immédiatement au mélange réactionnel une solution de dicyclohexylcarbodiimide (14,5 g, 0,0705 mole) dans 5 du tétrahydrofuranne (50 ml), et on continue à agiter pendant 4 heures. On ajoute de l'acide acétique (10 ml) au mélange réactionnel, puis on enlève les solides par filtration. On évapore sous vide le solvant et on traite le résidu avec de l'éther diéthylique (150 ml) et du benzène (150 ml). On enlève par 10 filtration les solides insolubles et on les lave avec du benzène (200 ml). On dissout les solides dans du tétrahydrofuranne (250 ml) et on filtre pour enlever une petite quantité de dicyclohexylurée. On lave l'extrait benzène : éther avec une solution de carbonate de potassium, et de l'acide chlorhydrique (3N). On lave l'extrait 15 tétrahydrofurannique avec une solution de carbonate de potassium. On combine les extraits et on évapore sous vide pour obtenir l'amide brut (25 g). On dissout l'amide brut dans du méthanol (200 ml) et on l'hydrogène sous 4 atmosphères sur de l'oxyde de platine (1 g). L'absorption d'hydrogène cesse au bout de 20 minutes 20 après une chute de pression de 1,2 atmosphère. On enlève le catalyseur par filtration et on évapore le solvant sous vide. On dissout le résidu dans de l'acide chlorhydrique (0,3 N, 1500 ml) et on filtre pour enlever quelques matières insolubles. On lave la solution acide avec de l'éther, puis on l'alcalinise avec une 25 solution d'hydroxyde de sodium. On extrait par le chloroforme le produit précipité. On sèche l'extrait chloroformique sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir de l'aminamide brut (22,5 g). On dissout l'aminamide dans du tétrahydrofuranne (150 ml) et on ajoute cette solution goutte à 30 goutte à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (5 g, 0,0132 mole) dans de l'éther diéthylique (175 ml) à une vitesse telle que l'on maintienne une légère ébullition sous reflux. On chauffe à reflux le mélange réactionnel pendant 21 heures. On décompose le complexe en ajoutant successivement de l'eau 35 (5 ml), une solution à 15 % d'hydroxyde de sodium (5 ml) et de l'eau (15 ml). On filtre les solvants et on les sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide des solvants fournit une huile que l'on transforme en dichlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol pour obtenir le dichlorhydrate 40 du composé cité en titre. On obtient 11,1 g d'un composé

fondant à 264,5 - 265,5°C.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{19}H_{24}N_2O - 2HCl$: C = 61,79 ; H = 7,10 ;
N = 7,59 ; Cl = 19,20.

5 Trouvée

: C = 61,63 ; H = 6,86 ;
N = 7,61 ; Cl = 19,45.

Exemple 273-(p-Aminophénéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (Méthode E)

On met en suspension du dichlorhydrate de 3-(p-aminophénéthyl)-
5 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (11,3 g, 0,0306 mole)
dans une suspension aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique (175 ml)
et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On enlève sous vide
l'excès d'acide et d'eau. On dissout le solide résiduel dans de
l'eau (250 ml) et on l'alcalinise avec une solution de carbonate
10 de potassium. On filtre le solide précipité et on le sèche.
On transforme le solide en chlorhydrate que l'on recristallise
dans le mélange méthanol : éther diéthylique (1:2). On obtient
8,7 g d'un produit fondant à 309,5 - 311,5° C.

Analyse élémentaire

15 Calculée pour $C_{18}H_{22}N_2O \cdot 2HCl$: C = 60,84; H 6,81;
N = 7,89; Cl = 19,95.

Trouvée : C = 60,62; H = 7,03; N = 8,06; Cl = 19,85.

Exemple 287-Méthoxy-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine20 (Méthode A)

On mélange et on agite à la température de la pièce de
la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10 g, 0,0564 mole),
de la triéthylamine (5,65 g, 0,0564 mole), du diméthylformamide
(20 ml) et du benzène (80 ml). On ajoute goutte à goutte pendant
25 5 minutes une solution de 3-chloro-propénylbenzène (8,6 g,
0,0564 mole) dans du benzène (30 ml). On agite le milieu réaction-
nel pendant 4 heures, puis on ajoute de l'eau (200 ml). On sépare
la couche benzénique et on la lave à l'eau. Après séchage sur
du sulfate de magnésium, on évapore le benzène sous vide pour
30 obtenir une huile. On purifie l'huile par chromatographie sur
gel de silice et élution avec un mélange benzène : méthanol (4:1).
On transforme l'amine pure (10,1 g) en chlorhydrate que l'on
recristallise dans un mélange méthyléthylcétone : méthanol (15:1).
On obtient 9,4 g de produit fondant à 198 - 200° C.

35 Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{20}H_{23}NO \cdot HCl$: C = 72,81; H = 7,33; N = 4,25
Cl = 10,75.

Trouvée : C = 72,79; H = 7,39; N = 4,20; Cl = 10,84.

Exemple 297-Hydroxy-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
(Méthode C)

On ajouté de la triéthylamine (8,15 g, 0,082 mole) à une
5 solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-
benzazépine (10 g, 0,041 mole) dans du diméthylformamide (35 ml).
Après 5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes
du 3-chloropropénylbenzène (6,25 g, 0,041 mole). On agite le
milieu réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures.
10 On ajoute de l'eau et on isole le produit par extraction par
l'acétate d'éthyle. On sèche l'extrait d'acétate d'éthyle sur
du sulfate de magnésium, puis on évapore le solvant sous vide
pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide
que l'on recristallise dans le mélange éther diisopropylique :
15 méthanol (5 : 1). On obtient 8,1 g de produit fondant à 158-159°C.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{19}H_{21}NO - Cl$: C = 81,68; H = 7,58;
N = 5,01;

Trouvée : C = 81,63; H = 7,87; N = 5,28.

20 Exemple 307-Hydroxy-3-(trans-2-phénylcyclopropylméthyl)-1,2,4,5-
tétrahydro-3H,3-benzazépine(Méthode D)

On ajoute de la triéthylamine (15,5 g, 0,154 mole) à une
25 solution de bromhydrate de 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-
benzazépine (12,5 g, 0,0512 mole) dans du diméthylformamide
(100 ml), que l'on agite à la température de la pièce. Après
5 minutes, on ajoute goutte à goutte pendant 20 minutes du
chlorure de l'acide trans-2-phénylcyclopropanecarboxylique
30 (18,45 g, 0,1024 mole). On agite le mélange réactionnel à la
température de la pièce pendant 3 heures. On dilue le mélange
réactionnel avec de l'acétate d'éthyle (400 ml) et de l'eau
(200 ml). On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec de l'acide
chlorhydrique (3N) et une solution de bicarbonate de sodium. On
35 sèche la couche d'acétate d'éthyle sur du sulfate de magnésium et
on évapore sous vide pour obtenir une gomme (18 g). On dissout
cette substance dans du tétrahydrofurane (100 ml) et on ajoute
goutte à goutte la solution à une suspension d'hydrure double de
lithium et d'aluminium (3,9 g, 0,1024 mole) dans du tétrahydro-
40 furane (100 ml), pendant 30 minutes à la température de la pièce.

On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 3 heures. On ajoute avec précaution de l'acétate d'éthyle (15 ml), puis une solution aqueuse saturée de tartrate d'ammonium (200 ml). On sépare la couche tétrahydrofurannique et on l'évapore 5 sous vide. On sèche le résidu par distillation azéotrope avec du benzène (750 ml), puis on triture le solide avec de l'acétone et on filtre pour obtenir le composé cité en titre. (12,55 g). On recristallise l'amine dans le méthanol. On obtient 10,4 g d'un produit fondant à 190 - 192° C.

10 Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{20}H_{23}NO$: C = 81,87; H = 7,90; N = 4,77.

Trouvée : C = 81,73; H = 7,90; N = 4,77.

Exemple 31

3-(β-Acétoxyéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

15 On dissout dans du méthanol à -40° C de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (12 g, 0,068 mole) et de l'oxyde d'éthylène (4 g, 0,091 mole). On agite la solution jusqu'à ce que la température monte à la température de la pièce, pendant 6 heures. On évapore sous vide l'excès d'oxyde 20 d'éthylène et de solvant et on obtient une huile. On peut cristalliser l'huile dans l'éther diisopropylique pour obtenir la 3-(β-hydroxyéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (p.f. 79 - 80°C).

Analyse élémentaire

25 Calculée pour $C_{13}H_{19}NO_2$: C = 70,55; H = 8,65; N = 6,33

Trouvée : C = 70,34; H = 8,33; N = 6,56.

On dissout l'alcool brut dans de la pyridine (25 ml) et on refroidit la solution à 10° C. On ajoute de l'anhydride acétique (9 ml) et on laisse le milieu réactionnel à la température de 30 la pièce pendant 16 heures. L'évaporation sous vide de la pyridine et de l'anhydride acétique fournit une gomme que l'on dissout dans l'eau. On alcalinise la solution avec une solution de carbonate de sodium, et on extrait l'huile précipitée par de l'éther diéthylique. L'évaporation de l'éther fournit une 35 huile qui est un mélange de l'ester voulu et de l'alcool. On dissout l'huile dans du benzène et on ajoute du chlorure d'acétylène (1 ml). Après 3 heures à la température de la pièce, on évapore sous vide le solvant et on met le résidu en suspension dans de l'éther diéthylique et on le traite par de l'acide 40 chlorhydrique. On filtre le chlorhydrate précipité et on le

recristallise dans la méthyléthylcétone. On obtient 8 g d'un produit fondant à 155 - 157° C.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{15}H_{21}NO_3 \cdot HCl$: C = 60,07; H = 7,40;
5 N = 4,67; Cl = 11,82.

Trouvée : C = 59,96; H = 7,31; N = 4,87; Cl = 11,82.

Exemple 32

3-(β -Acétoxyéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

10 On dissout de la 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13,98 g, 0,0855 mole) et de la triéthylamine (17,9 g, 0,18 mole) dans du diméthylformamide (60 ml) et on chauffe la solution en l'agitant à 100° C. On ajoute goutte à goutte de l'acétate de 2-chloroéthyle (22 g, 0,18 mole) pendant
15 5 minutes. Après 5 heures à 100° on refroidit le milieu réactionnel et on le dilue avec de l'acétate d'éthyle (300 ml). On lave l'extrait d'acétate d'éthyle à l'eau et on le sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du solvant fournit une huile. On extrait l'huile avec de l'éther diisopropylique à
20 chaud et on refroidit la solution résultante à -70° C. Une gomme précipite et on décante le solvant surnageant. La solution laisse précipiter une petite quantité (1,3 g) de l'ester voulu. On évapore sous vide le solvant et on combine le résidu à la gomme obtenue ci-dessus et on les chromatographie sur gel de
25 silice. L'élution avec le mélange benzène:méthanol (9:1) fournit l'ester voulu (4,7 g) sous forme d'une gomme. On transforme les produits combinés (1,3 g + 4,7 g) en oxalate que l'on recristallise dans le mélange méthanol:éther (2:1) (p.f. 161 - 163°C).

Analyse élémentaire

30 Calculée pour $C_{16}H_{21}NO_7$: C = 56,63; H = 6,24; N = 4,13.
Trouvée : C = 56,76; H = 6,25; N = 4,38.

Exemple 33

3-(β -Acétoxypropyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

35 On met en suspension de la 7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13 g, 0,08 mole) dans du méthanol (200 ml) en chauffant à reflux. On ajoute goutte à goutte pendant 10 minutes du 1,2-propylèneoxyde (5,55 g, 0,096 mole) et on agite le mélange réactionnel en le chauffant à reflux pendant encore 15 minutes.
40 On ajoute une portion supplémentaire de 1,2-propylèneoxyde

(1,66 g, 0,0286 mole) et on continue la réaction pendant une heure et demie. On évapore sous vide l'excès de réactif et de méthanol et on cristallise le résidu dans un mélange de méthanol (35 ml) et d'acétate d'éthyle (100 ml) (p.f. 162-166°C).

5 On recristallise l'alcool dans l'acétate d'éthyle (p.f. 164-166° C).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{13}H_{19}NO_2$: C = 70,55; H = 8,65; N = 6,33.

Trouvée : C = 70,63; H = 8,63; N = 6,29.

On ajoute goutte à goutte du bromure de benzyle (13,7 g, 0,08 mole) à une solution de 7-hydroxy-3-(β -hydroxypropyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (14,7 g, 0,0665 mole) et d'hydroxyde de potassium (3,92 g, 0,07 mole) dans de l'éthanol absolu (80 ml), en chauffant à reflux, pendant une heure et demie. On chauffe à reflux le milieu réactionnel pendant encore 1 heure
15 et demie. On filtre le bromure de potassium précipité et on évapore le filtrat à siccité sous vide. On dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On sépare l'extrait d'acétate d'éthyle et on le sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation de l'acétate d'éthyle fournit une huile (20,4 g).
20 On fait une chromatographie de l'huile sur du gel de silice, et l'élution de la colonne avec un mélange méthanol : benzène (1:9) fournit le composé pur sous forme d'huile qui, lorsqu'elle est solidifiée, a un point de fusion de 66-70° et un poids de 14 g. On recristallise le produit dans l'éther de pétrole
25 (40 - 60° C). Son point d'ébullition est alors de 73-75° C.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{20}H_{25}NO_2$: C = 77,13 ; H = 8,09; N = 4,50.

Trouvée : C = 77,20; H = 7,95; N = 4,64.

On dissout dans du benzène (100 ml) de la 7-benzyloxy-3-(β -hydroxypropyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (14 g, 0,045 mole) et de la triéthylamine (5,05 g, 0,05 mole), et on refroidit la solution à 10°. On ajoute goutte à goutte du chlorure d'acétyle (3,92 g, 0,05 mole) au milieu réactionnel agité, pendant 15 minutes. Après avoir agité le milieu réactionnel pendant deux heures à la température de la pièce, on filtre
35 la solution benzénique pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. On lave la solution benzénique à l'eau et avec une solution de carbonate de sodium, puis on la sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation sous vide du benzène fournit
40 l'ester brut (14 g). On hydrogène l'ester dans une solution

d'acide acétique (200 ml) sur du charbon à 5 % de palladium (2 g) sous 3,4 atmosphères et à la température de la pièce. Après 8 heures, l'absorption d'hydrogène cesse et on enlève le catalyseur par filtration. On évapore l'acide acétique sous vide et on dissout le résidu dans du chloroforme. On lave la solution chloroformique avec une solution de carbonate de sodium et de l'eau. L'évaporation sous vide du chloroforme fournit le composé cité en titre sous forme d'une huile (10,2 g). On transforme l'huile en oxalate que l'on recristallise dans le méthanol. On obtient 6,5 g de produit fondant à 195 - 197°.

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{17}H_{23}NO_7$: C = 57,78; H = 6,56; N = 3,96.

Trouvée : C = 58,03; H = 6,51; N = 3,84.

Exemple 34

15 3-(2-p-Aminophényl-1-méthyléthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

On dissout dans du toluène (100 ml) de la 7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (10 g, 0,0565 mole), de la 1-(p-nitrophényl)-2-propanone (11 g, 0,062 mole) et de l'acide p-toluènesulfonique (0,2 g), et on chauffe à reflux pendant 20 heures. On prévoit un appareil Dean-Stark pour recueillir l'eau éliminée. On dilue la solution toluénique avec du méthanol (200 ml) et on la refroidit à 10°. On ajoute par portions du borohydrure de sodium (8,5 g, 0,226 mole) au milieu de réaction agité, pendant 20 minutes. On agite le milieu réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures. On ajoute avec précaution de l'eau (100 ml) et de l'éther diéthylique (100 ml). On sépare la couche organique et on la lave avec de l'acide chlorhydrique dilué. Il se forme un précipité gommeux que l'on sépare et que l'on alcalinise ensuite avec une solution d'hydroxyde de sodium. On alcalinise également la solution aqueuse acide. On combine les insolubles basiques et on les extrait par l'éther diéthylique. On sèche la solution éthérée sur du sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant fournit une huile rouge foncé (10,6 g). On purifie l'huile par chromatographie sur gel de silice. L'élution de la colonne avec un mélange benzène: éther diéthylique (1:1) fournit la 7-méthoxy-3- $\sqrt{1}$ -méthyl-2-p-nitrophényl-éthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine sous forme d'une huile. On transforme l'amine en chlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol. On obtient 3,9 g d'un produit fondant à 223-230°.

Analyse élémentaire

calculée pour $C_{20}H_{24}N_2O_3 - HCl$: C = 63,74; H = 6,69;
N = 7,43; Cl = 9,41.

Trouvée : C = 63,77; H = 6,69; N = 7,48; Cl = 9,72.

- 5 On dissout le chlorhydrate d'amine (2,4 g, 0,0064 mole) dans du méthanol (75 ml) contenant de l'acide chlorhydrique concentré (1 ml) et on charge la solution avec un catalyseur de charbon à 5 % de palladium. On hydrogène le groupement nitro à 3,4 atmosphères pendant 15 minutes. On filtre la solution pour
10 éliminer le catalyseur et on l'évapore pour obtenir le composé brut cité en titre, sous forme de son dichlorhydrate. On purifie le sel par cristallisation dans le mélange méthanol : éther diéthylique (2 :1). Le produit obtenu fond à 245-255° C.

Analyse élémentaire

- 15 Calculée pour $C_{20}H_{26}N_2O - 2HCl$: C = 62,65; H = 7,36;
N = 7,31; Cl = 18,50.

Trouvée : C = 62,47; H = 7,51; N = 7,33; Cl = 18,13.

Exemple 35

- 3-(p-Acétamidophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-
20 benzazépine

- On ajoute de la triéthylamine (11,0 g, 0,108 mole) à une suspension de dichlorhydrate de 3-(p-aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (13 g, 0,035 mole) dans du chloroforme (200 ml). On agite le mélange et on le refroidit
25 dans un bain d'eau et de glace. On ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes du chlorure d'acétyl (3,3 g, 0,042 mole) et on agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant une heure. On filtre la substance insoluble pour obtenir le composé cité en titre sous forme de son chlorhydrate
30 (p.f. 289 - 290° C, 8,0 g).

Analyse élémentaire

calculée pour $C_{21}H_{26}N_2O_2 - HCl$: C = 67,28; H = 7,26;
N = 7,47; Cl = 9,46.

Trouvée : C = 67,10; H = 7,56; N = 7,53; Cl = 9,34.

35 Exemple 36

7-Méthoxy-3/2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyl/- 1,2,4,5-
tétrahydro-3H,3-benzazépine

- On ajoute goutte à goutte pendant 30 minutes une solution de chlorure de 2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyle (16,5 g,
40 0,074 mole) dans du benzène (50 ml) à une solution de

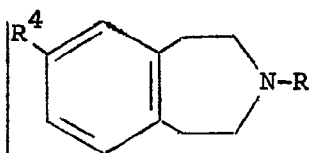
7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (11,9 g, 0,067 mole),
de triéthylamine (7,5 g, 0,074 mole) et de diméthylformamide
(30 ml) dans du benzène (90 ml) à la température de la pièce.
On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce
5 pendant 6 heures, puis à reflux pendant 24 heures. On dilue le
mélange réactionnel refroidi avec de l'eau et on sépare la
couche benzénique, on la sèche sur du sulfate de magnésium et
on l'évapore sous vide. L'huile résiduelle se solidifie et on
cristallise le solide dans l'isopropanol pour obtenir le composé
10 cité en titre. On obtient 9,2 g d'un produit fondant à
103-104° C.

On transforme dans une solution de méthanol l'amine en
dichlorhydrate que l'on recristallise dans le méthanol
(p.f. 282 - 286° C avec décomposition).

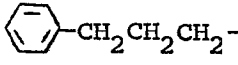
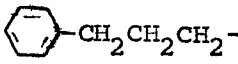
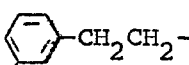
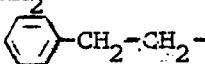
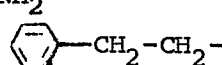
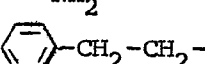
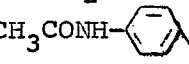
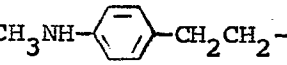
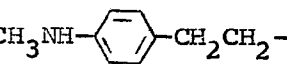
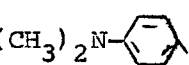

15 Analyse élémentaire

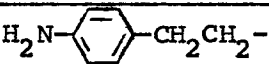
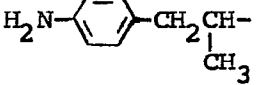
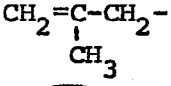
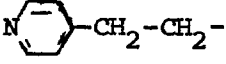
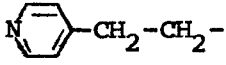
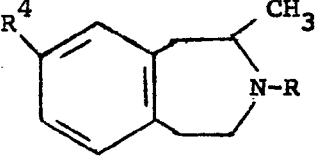
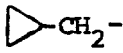
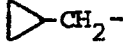
Calculée pour $C_{23}H_{31}N_3O \cdot 2HCl$: C = 61,94; H = 7,65;
N = 9,43; Cl = 15,91.












Trouvée : C = 62,16; H = 7,88; N = 9,64; Cl = 15,92.

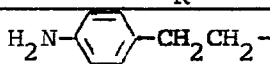
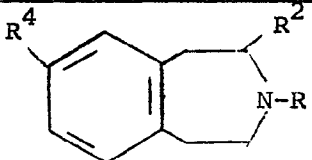
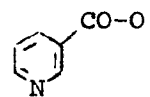
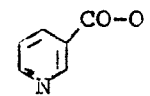


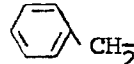


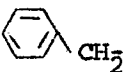
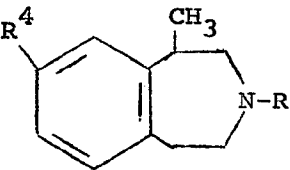
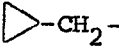
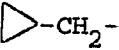
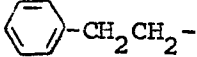
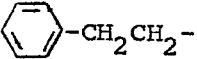
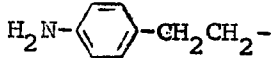
Exemples supplémentaires

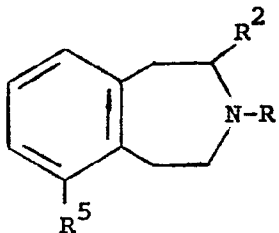
	R ⁴	R	
	CH ₃ O	CH ₃ -CH=CH-CH ₂ -	3-(3-Méthylallyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
5	HO	CH ₃ -CH=CH-CH ₂ -	7-Hydroxy-3-(3-méthylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O		7-Méthoxy-3-(3-phénylpropyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
10	HO		7-Hydroxy-3-(3-phénylpropyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O		3-(<u>m</u> -Aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
15	HO		3-(<u>m</u> -Aminophénéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O		3-(<u>o</u> -Aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20	HO		3-(<u>o</u> -Aminophénéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
25	HO	CH ₃ CONH-  -CH ₂ CH ₂ -	3-(<u>p</u> -Acétamidophénéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O	CH ₃ NH-  -CH ₂ CH ₂ -	7-Méthoxy-3-(<u>p</u> -méthylaminophénéthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
30	HO	CH ₃ NH-  -CH ₂ CH ₂ -	7-Hydroxy-3-(<u>p</u> -méthylaminophénéthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ N-  -CH ₂ CH ₂ -	3-(<u>p</u> -Diméthylaminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
35	HO	(CH ₃) ₂ N-  -CH ₂ CH ₂ -	3-(<u>p</u> -Diméthylaminophénéthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
40			

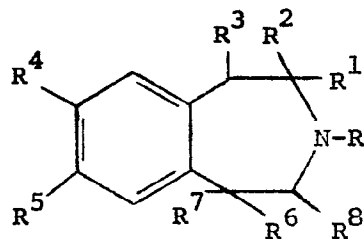
R ⁴		R	
	H		3-(p-Aminophénéthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
5	HO		3-(2-p-Aminophényl-1-méthyl-éthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O		7-Méthoxy-3-(2-méthylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
10	CH ₃ O		7-Méthoxy-3-(2-(4-pyridyl)-éthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO		7-Hydroxy-3-(2-(4-pyridyl)-éthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
			
15	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	(+)-3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	(-)-3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
25	HO	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	(+)-3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
30	HO	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	(-)-3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
35	CH ₃ O		3-Cyclopropylméthyl-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO		3-Cyclopropylméthyl-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

	R ⁴	R	
	CH ₃ O	 -CH ₂ -	3-Cyclobutylméthyl-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
5	HO	 -CH ₂ -	3-Cyclobutylméthyl-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O	CH ₂ =CH-CH ₂ -	3-Allyl-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
10	HO	CH ₂ =CH-CH ₂ -	3-Allyl-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O	CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂ -	8-Méthoxy-2-méthyl-3-(2-méthylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
15	HO	CH ₂ -C(CH ₃)-CH ₂ -	8-Hydroxy-2-méthyl-3-(2-méthylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O	 -CH ₂ CH ₂ -	8-Méthoxy-2-méthyl-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20	HO	 -CH ₂ CH ₂ -	8-Hydroxy-2-méthyl-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O	 -CH=CH-CH ₂ -	8-Méthoxy-2-méthyl-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
25	HO	 -CH=CH-CH ₂ -	8-Hydroxy-2-méthyl-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
30	CH ₃ O	H ₂ N-  -CH ₂ CH ₂ -	3-(p-Aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	CH ₃ O	H ₂ N-  -CH ₂ CH ₂ -	(+)-3-(p-Aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
35	CH ₃ O	H ₂ N-  -CH ₂ CH ₂ -	(-)-3-(p-Aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	H ₂ N-  -CH ₂ CH ₂ -	3-(p-Aminophénéthyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
40	HO	H ₂ N-  -CH ₂ CH ₂ -	(+)-3-(p-Aminophénéthyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
45			

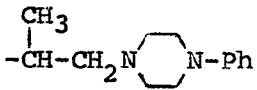
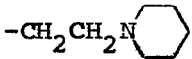
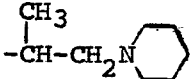
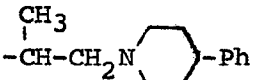
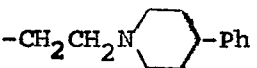
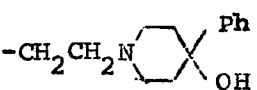
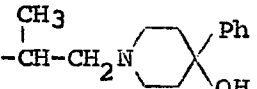
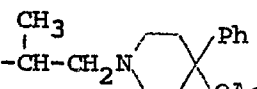
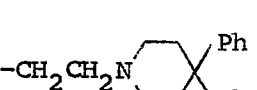
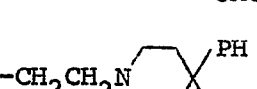

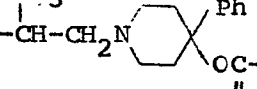
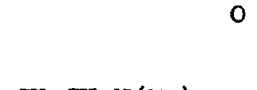
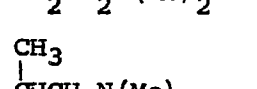
R ⁴		R			
5	HO			(-)-3-(p-Aminophénéthyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	
	CH ₃ O	H		8-Méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	
	HO	H		8-Hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	
	H	H		2-Méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	
					
R ⁴		R		R ²	
10	CH ₃ OCH ₂ O	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$		H-	O-Méthoxyméthyl-3-(3,3-diméthylallyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
15	CH ₃ OCH ₂ O	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$		CH ₃ -	O-Méthoxyméthyl-3-(3,3-diméthylallyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20		$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$		H-	3-(3,3-Diméthylallyl)-7-nicotinoyloxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
25		$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$		CH ₃ -	3-(3,3-Diméthylallyl)-2-méthyl-8-nicotinoyloxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
30	CH ₃ O	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$			3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-2-phényl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$			3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-2-phényl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
35	CH ₃ O	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$			2-Benzyl-3-(3,3-diméthylallyl)-8-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

	R ⁴	R	R ²	
	HO	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -		2-Benzyl-3-(3,3-diméthylallyl)-8-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
5	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	3-(3,3-Diméthylallyl)-2-éthyl-8-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
10	HO	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	3-(3,3-Diméthylallyl)-2-éthyl-8-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
				
	R ⁴	R		
15	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -		3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -		3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20	CH ₃ O	 -CH ₂ -		3-Cyclopropylméthyl-8-méthoxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	 -CH ₂ -		3-Cyclopropylméthyl-8-hydroxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
25	CH ₃ O	CH ₂ =CH-CH ₂ -		3-Allyl-8-méthoxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	CH ₂ =CH-CH ₂ -		3-Allyl-8-hydroxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
30	CH ₃ O	 -CH ₂ CH ₂ -		8-Méthoxy-1-méthyl-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	 -CH ₂ CH ₂ -		8-Hydroxy-1-méthyl-3-phénéthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
35	CH ₃ O	H ₂ N-  -CH ₂ CH ₂ -		3-(p-Aminophénéthyl)-8-méthoxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine




R^4		R			
5	HO	$H_2N-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		3-(p-Aminophénéthyl)-8-hydroxy-1-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	
	CH_3O	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$		8-Méthoxy-1-méthyl-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	
	HO	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$		8-Hydroxy-1-méthyl-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	
<div></div>					
R^5		R		R^2	
10	CH_3O	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$		H	3-(3,3-Diméthylallyl)-6-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
	HO	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$		H	3-(3,3-Diméthylallyl)-6-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
15	CH_3O	$(\text{CF}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$		CH_3	3-(3,3-Diméthylallyl)-6-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine
20	HO	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$		CH_3	3-(3,3-Diméthylallyl)-6-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

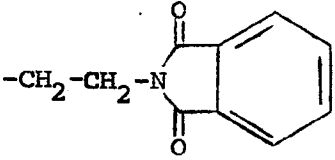
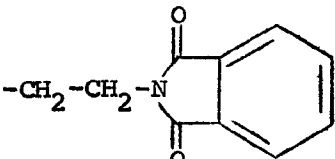
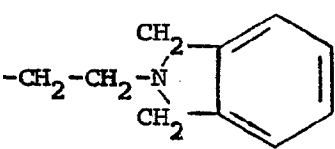
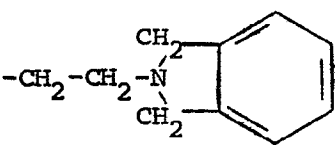
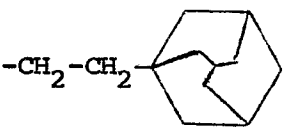
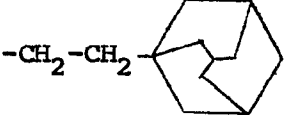


R	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N-Ph}$	H	H	H	HO	H	H	H	H

R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H

R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	H	H	HO	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{N}(\text{Et})_2 \end{array}$	H	H	H	HO	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	H	H	H	HO	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array} \end{array}$	H	H	H	HO	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N-Ph} \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N-Ph} \end{array} \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \end{array} \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Ph} \end{array} \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Ph} \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Ph} \\ \text{OH} \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Ph} \\ \text{OH} \end{array} \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Ph} \\ \text{OAc} \end{array} \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Ph} \\ \text{OAc} \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{Ph} \\ \text{OC-Et} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \end{array}$	H	H	H	CH_3O	H	H	H	H

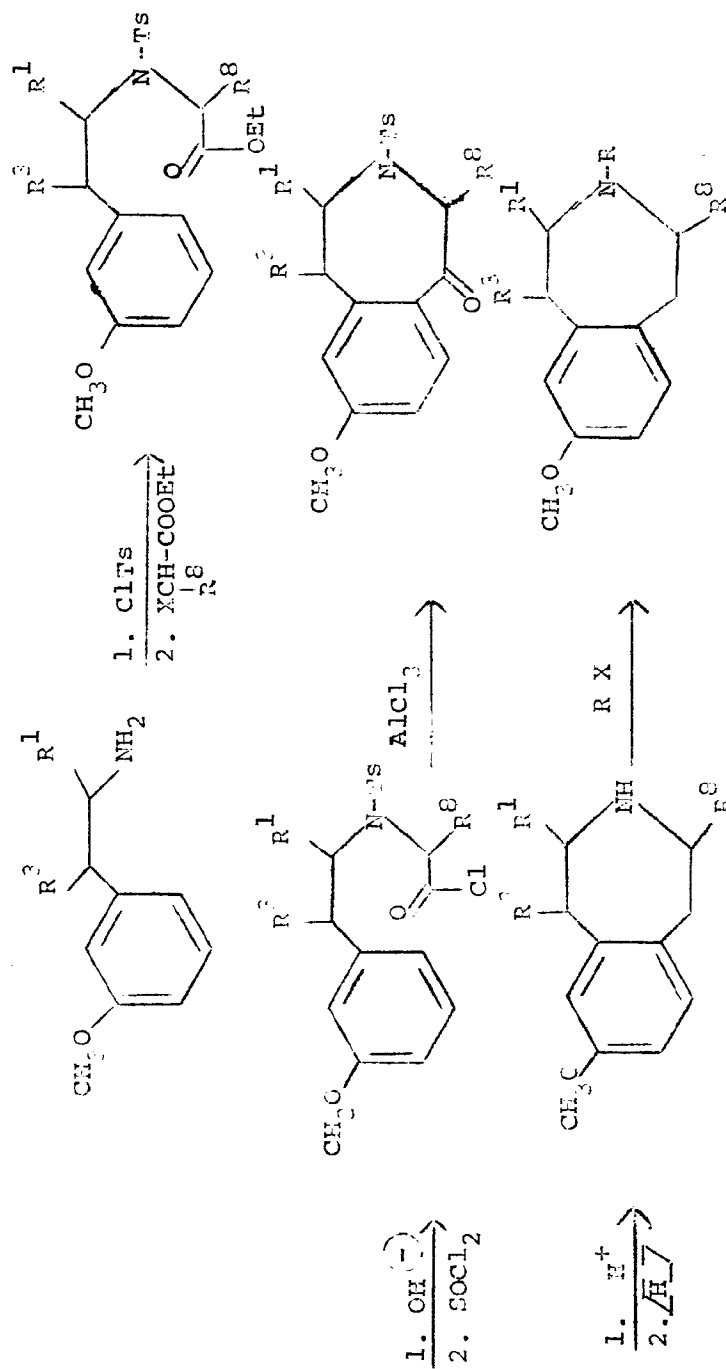
R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
$ \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C} \\ \quad \\ \text{OC-Et} \quad \text{O} \\ \\ \text{O} \end{array} $	H	H	H	CH ₃ O	H	H	H	H
-CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	H	H	H	CH ₃ O	H	H	H	H
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{N}(\text{Me})_2 \end{array} $	H	H	H	CH ₃ O	H	H	H	H
-CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	H	H	H	CH ₃ O	H	H	H	H
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{N}(\text{Et})_2 \end{array} $	H	H	H	CH ₃ O	H	H	H	H
-CH ₂ CH ₂ N 	H	H	H	CH ₃ O	H	H	H	H
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O} \end{array} $	H	H	H	CH ₃ O	H	H	H	H
-CH ₂ CH ₂ N  N-Ph	CH ₃	H	H	HO	H	H	H	H
-CH ₂ CH ₂ N  N-Ph	CH ₃	H	H	CH ₃ O	H	H	H	H
$ \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C} \\ \quad \\ \text{OAc} \quad \text{O} \end{array} $	CH ₃	H	H	HO	H	H	H	H
$ \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C} \\ \quad \\ \text{OAc} \quad \text{O} \end{array} $	CH ₃	H	H	CH ₃ O	H	H	H	H
$ \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C} \\ \quad \\ \text{O-C-Et} \quad \text{O} \\ \\ \text{O} \end{array} $	CH ₃	H	H	HO	H	H	H	H
$ \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{C} \\ \quad \\ \text{O-C-Et} \quad \text{O} \\ \\ \text{O} \end{array} $	CH ₃	H	H	CH ₃ O	H	H	H	H

R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H

Le schéma de réaction C suivant illustre un procédé général de préparation des composés de formule I ayant une substitution alkyle sur le noyau azépine.

Schéma de réaction C

ALKYL-SUBSTITUTION DU NOYAU AZEPINE



$\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^8 = \text{H},$ groupement alkyle inférieur

$\text{X} =$ halogène

$\text{ClTs} =$ chlorure de toluènesulfonyle

Exemple 373-(p-Aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

- On ajoute goutte à goutte une solution de chlorure de 5 p-toluènesulfonyl (28,8 g, 0,15 mole) dans du benzène (100 ml), à une solution de 2-(3-méthoxyphényl)-1-méthyléthylamine (23 g, 0,139 mole) et de triéthylamine (13 g, 0,15 mole) dans du benzène (200 ml) pendant 30 minutes. On agite le mélange réactionnel à la température de la pièce pendant 4 heures.
- 10 On filtre le chlorhydrate de triéthylamine précipité et on lave la solution benzénique avec de l'acide chlorhydrique (3N), de l'eau et une saumure saturée. On sèche la solution benzénique sur du sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant fournit la N-toluène-p-sulfonyl-2-(3-méthoxyphényl)-1-méthyléthylamine sous forme d'une huile (42 g).
- On dissout le sulfonamide brut (43 g, 0,135 mole) dans de l'acétone (1100 ml). On ajoute du carbonate de potassium anhydre en poudre (135 g) et on agite le mélange réactionnel en le chauffant à reflux. On ajoute du bromacétate d'éthyle 20 (33,7 g, 0,202 mole) en quatre portions égales à des intervalles de 30 minutes. Après agitation et chauffage à reflux pendant 20 heures, on filtre la solution refroidie pour enlever les sels. L'évaporation de l'acétone fournit un résidu huileux qui consiste principalement en l'amine alkylée. On hydrolyse 25 la fonction ester en chauffant l'huile à reflux avec de l'éthanol (95%, 900 ml) et de l'hydroxyde de sodium (solution aqueuse à 10%, 270 ml) pendant 6 heures. On élimine l'éthanol dans un évaporateur rotatif et on dilue le résidu aqueux avec de l'eau (1 l) jusqu'à obtenir une solution limpide. On lave la solution 30 avec de l'éther diéthylique, puis on la rend acide avec de l'acide chlorhydrique concentré. On extrait par l'éther le précipité huileux, puis on lave la solution étherée avec une solution de bicarbonate de sodium. On sépare la solution de bicarbonate et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, et on isole l'acide précipité de l'éther diéthylique. 35 On sèche la solution étherée sur du sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant fournit la N-2-(3-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl-N-toluène-p-sulfonyl glycine sous forme d'une huile visqueuse qui ne cristallise pas (40,5 g).
- 40 On chauffe à reflux l'acide brut (40 g, 0,106 mole) en

solution benzénique (500 ml) avec du chlorure de thionyle (25,3 g, 0,212 mole) pendant 9 heures. On enlève dans un évaporateur rotatif l'excès de chlorure de thionyle et de solvant. On dissout le chlorure d'acide brut dans du chlorure de méthylène (100 ml) et on ajoute cette solution goutte à goutte à une suspension de chlorure d'aluminium (17,4 g, 0,13 mole) dans du chlorure de méthylène (300 ml), que l'on a refroidie à -65°C . L'addition prend 3 heures. On agite le mélange réactionnel à -65° pendant encore 7 heures, puis on l'agite pendant 10 qu'on le réchauffe à 15°C pendant 12 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange glace (1500 g)/acide chlorhydrique concentré (75 ml), et on agite le mélange pendant 1 heure et demie. On sépare la couche de chlorure de méthylène et on la lave à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium et 15 une saumure saturée. L'évaporation du solvant fournit une huile (37 g). On purifie l'huile par chromatographie sur gel de silice. L'élution de la colonne avec un mélange acétone:benzène (1:40) fournit le composé brut cité en titre que l'on purifie par cristallisation dans le méthanol absolu. On obtient 11,4 g 20 d'un produit fondant à $119 - 121,5^{\circ}$.

Analyse élémentaire

Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: C = 63,49; H = 5,89; N = 3,90; S = 8,92

Trouvée : C = 63,77; H = 6,04; N = 3,61; S = 8,93

25 Une autre élution de la colonne fournit l'isomère 9-méthoxy que l'on cristallise dans le méthanol absolu. On en recueille 1,5 g, fondant à $127 - 128^{\circ}$.

Analyse élémentaire

30 Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: C = 63,49; H = 5,89; N = 3,90; S = 8,92

Trouvée : C = 63,41; H = 6,03; N = 3,65; S = 9,16.

1-Hydroxy-7-méthoxy-4-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

On ajoute pendant 5 minutes du borohydrure de sodium. 35 (1 g, 0,0264 mole) à une suspension de 7-méthoxy-4-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine-1-one (7,5 g, 0,0208 mole) dans l'éthanol absolu (100 ml) à la température de la pièce. On chauffe le mélange à 60° pendant 30 minutes, puis on enlève la source de chaleur. Après agitation 40 pendant encore 3 heures à la température de la pièce, on verse

le mélange réactionnel sur un mélange glace/acide chlorhydrique concentré (500 ml/25 ml). On extrait le précipité dans du chloroforme. L'évaporation du chloroforme fournit une huile visqueuse qui fournit un solide par trituration avec l'éther diéthylique (5,4 g, point de fusion 83-87°). On cristallise le solide dans l'éther diéthylique pour obtenir le composé pur cité en titre (p.f. 84-87°).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{19}H_{23}NO_4S$: C = 63,14; H = 6,41; N = 3,88;
S = 8,87

Trouvée : C = 63,09; H = 6,40; N = 4,00; S = 9,11.

8-Méthoxy-2-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2-dihydro-3H,3-benzazépine

On dissout la 1-hydroxy-7-méthoxy-4-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (7 g, 0,0194 mole) et de l'acide p-toluènesulfonique (20 mg) dans du benzène (80 ml), et on chauffe à reflux la solution pendant 1 heure et demie. On condense le solvant sur un tube Soxhlet contenant des tamis moléculaires Linde Type 3A (1,6 mm). On évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice. L'élution de la colonne avec le mélange acétone:benzène (3:100) fournit une huile qui se solidifie par trituration avec l'éther diisopropylique en donnant le composé cité en titre (5,0 g, p.f. 77-79°).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{19}H_{21}NO_3S$: C = 66,43; H = 6,16; N = 4,08;
S = 9,34

Trouvée : C = 66,26; H = 6,28 ; N = 3,93; S = 9,23.

Une autre élution de la colonne fournit un solide que l'on cristallise dans le méthanol absolu (0,38 g, p.f. 177-182°).

Analyse élémentaire

Trouvée : C = 66,20; H = 6,38; N = 3,95; S = 9,52

8-Méthoxy-2-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

On hydrogène une solution de 8-méthoxy-2-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2-dihydro-3H,3-benzazépine (4,7 g, 0,0137 mole) dans de l'acide acétique (50 ml) sur du charbon à 5% de palladium (0,4 g) dans un appareil de Parr à une pression initiale de 2,5 atmosphères. L'absorption d'hydrogène est terminée en 2 heures et demie. On filtre le catalyseur et on évapore le

filtrat à siccité. On triture le résidu avec de l'éther diisopropylique pour obtenir le composé cité en titre sous forme d'un solide (4,3 g). On cristallise le solide dans le méthanol absolu (p.f. 86-89°C).

5 Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{19}H_{23}NO_3S$: C = 66,07; H = 6,71; N = 4,06;
S = 9,28

Trouvée : C = 66,10; H = 6,88; N = 3,97; S = 9,29

8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

- 10 On met en suspension de la 8-méthoxy-2-méthyl-3-toluène-p-sulfonyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (1 g, 0,003 mole) dans de l'ammoniac liquide (35 ml). On ajoute petit à petit du sodium (0,15 g) jusqu'à ce que la coloration bleue persiste. Après encore 15 minutes, on ajoute du chlorure d'ammonium (2 g), et on laisse l'ammoniac s'évaporer. On ajoute de l'eau et on extrait les substances insolubles par l'éther diéthylique. L'évaporation de l'éther fournit une huile (0,62 g). On isole le composé cité en titre sous forme de chlorhydrate et on cristallise ce sel dans l'isopropanol (0,28 g, p.f. 196-200°).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$: C = 63,29; H = 7,97;
Cl = 15,57; N = 6,15

Trouvée : C = 63,34; H = 8,22; Cl = 15,33; N = 6,20.

- 25 En suivant le mode opératoire de l'exemple 26, on transforme en l'amide correspondant la 8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine en la traitant par l'acide p-nitrophénylacétique et le dicyclohexylcarbodiimide en solution tétrahydrofurannique. La réduction de l'amide en solution dans le méthanol sur de l'oxyde de platine fournit l'amine correspondante, la 3-(p-aminophénylacétyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine. On réduit l'amino-amide par l'hydrure double de lithium et d'aluminium en chauffant à reflux dans du tétrahydrofuranne, pour obtenir le composé suivant la 3-(p-aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine.

Exemple 38

3-(p-Aminophénéthyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

- 40 En suivant le mode opératoire de l'exemple 27, on

déméthyle la 3-(p-aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine en la chauffant à reflux avec une solution aqueuse à 48% d'acide bromhydrique. On obtient le composé cité en titre sous forme de son bromhydrate en 5 neutralisant avec une solution de carbonate de potassium.

Exemple 39

3-(3,3-Diméthylallyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

En suivant le mode opératoire de l'exemple 3, on traite 10 la 8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine avec du 1-chloro-3-méthyl-2-butène et de la triéthylamine en solution dans le benzène et le diméthylformamide pour obtenir le composé cité en titre.

Exemple 40

15 3-(3,3-Diméthylallyl)-8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

On traite de la 8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine en la chauffant à reflux avec une solution aqueuse à 48% d'acide bromhydrique. L'évaporation de l'acide 20 en excès fournit le composé suivant : le bromhydrate de 8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine. En suivant le mode opératoire de l'exemple 4, on traite le bromhydrate de 8-hydroxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine avec de la triéthylamine en solution dans le diméthylformamide. 25 On traite l'amine résultante avec du 1-chloro-3-méthyl-2-butène pour obtenir le composé cité en titre.

Exemple 41

Méthiodure de 3-(p-aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine

30 On ajoute de l'iodométhane (1,5 g, 0,0114 mole) à une solution de 3-(p-aminophénéthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine (3 g, 0,0103 mole) dans l'acétone (40 ml). On décante l'acétone du précipité gommeux, et on triture la gomme avec de l'alcool éthylique (95%) pour obtenir le méthiodure 35 solide. On recristallise le sel dans l'eau (0,8 g, p.f. 236 - 239°).

Analyse élémentaire

Calculée pour $C_{20}H_{27}IN_2O$: C = 54,79; H = 6,21; I = 28,95;
N = 6,39

Trouvée : C = 54,64; H = 6,29; I = 29,13; N = 6,39.

5 On a évalué sur des animaux de laboratoire l'activité
analgésique des composés de la présente invention et leur
aptitude à être des antagonistes des analgésiques narcotiques
puissants. Il a été possible, en utilisant les méthodes d'essai
conventionnelles sur les animaux, de démontrer les divers de-
10 grés de ces activités par un ou plusieurs méthodes et modes
d'administration, à des doses qui ne donnent pas des manifesta-
tions de toxicité à l'échelle macroscopique. De plus, on a
trouvé d'autres propriétés pharmacologiques des composés repré-
sentatifs de cette invention, comme une activité antihistaminique
15 et anticholinergique. On n'a pas observé les symptômes recon-
nus de l'accoutumance à la drogue typique des opiacés, à la
suite de l'administration de ces composés de benzazépine à
un singe accoutumé à la morphine, ce qui montre que ces compo-
sés ne donnent pas d'accoutumance. Ainsi, les résultats des
20 essais pharmacologiques confirment l'affirmation que les com-
posés de benzazépine de formules décrites dans cette demande de
brevet ont un intérêt comme analgésiques antagonistes des nar-
cotiques.

Résultats

25 Activité analgésique

Le Tableau I fournit un résumé des résultats obtenus
quand on a testé l'activité analgésique de composés représen-
tatifs de cette invention par les méthodes décrites. On a
essayé également dans un but de comparaison un analgésique
30 antagoniste des narcotiques, la pentazocine, et des analgési-
ques narcotiques, la morphine et la codéine. D'après cette com-
paraison, il est évident que la majorité des composés qui
présentent une activité significative à des doses inférieures
à celles donnant des manifestations de toxicité, c'est-à-dire
35 inférieures à la dose la plus élevée ne donnant pas de symptôme
(dose supérieure non symptomatique, DSNS), sont efficaces
essentiellement par voie parentérale. Les composés SR654-66A,
SR673-98A, SR727-52A, et SR701-77A qui sont actifs par voie
orale sont des exceptions. La prédominance de l'efficacité
40 par voie parentérale est évidente en utilisant la méthode du

plateau chaud où on utilise la voie intrapéritonéale et en utilisant la méthode des convulsions où l'on administre le composé par voie sous-cutanée. Les composés les plus actifs sont le SR673-98A, le SR751-227A, le SR673-50A, et le 5 SR753-850A. De plus, ces composés présentent également la séparation la plus grande entre la dose efficace et les doses toxiques ou léthales, ce qui présente un indice thérapeutique plus favorable.

Les composés les plus actifs indiqués dans le Tableau I 10 sont comparables à la codéine dans la méthode d'essai du plateau chaud et sont 6 à 10 fois plus actifs que la pentazocine administrée par voie intrapéritonéale dans cet essai. Les composés qui présentent une activité par voie orale dans l'essai des convulsions (SR654-66A, SR673-98A) sont environ deux fois 15 plus actifs que la pentazocine.

Les composés de benzazépine indiqués sur le Tableau II sont des exemples montrant l'activité d'antagonisme aux narcotiques déterminée par deux méthodes. L'inhibition de la mydriase à l'oxymorphone chez la souris met en évidence de façon qualitative l'activité antagoniste, alors que l'inhibition de l'analgésie à la morphine chez le rat permet d'exprimer de façon semi-quantitative cet antagonisme. L'activité d'antagonisme aux narcotiques est démontrée pour tous les composés de benzazépine du Tableau II par les deux méthodes d'essai. Les composés SR701-37A et SR673-98A apparaissent comme étant des antagonistes plus puissants que la pentazocine, alors que les composés SR673-50A, SR727-52A et SR727-51A^{sont} à peu près aussi puissants. Aucun composé ne possède une activité se rapprochant de celle de la nalorphine, y compris la pentazocine normale. 25 En plus de l'application thérapeutique de ces composés comme analgésiques, les antagonistes des narcotiques ont un intérêt dans le traitement de l'accoutumance aux narcotiques. 30

Pour tous les composés de benzazépine indiqués, il apparaît à divers degrés des manifestations de toxicité semblables, quand on augmente les doses, caractérisées par la 35 dépression, l'ataxie, la respiration réduite, l'exophthalmie, la salivation, le larmolement, la vasodilatation, la cyanose et la mydriase. Le développement de convulsions cloniques modérées à importantes est également courant avec tous les composés, et on peut attribuer la mort des animaux à une défaillance 40

TABLEAU I

Activité analgésique des benzazépines

Composé N°	Nom	DSNS*		LD50		Plateau chaud		Convulsions	
		PO	IP	PO	IP	PO	IP	ED50	mg/kg SC
SR753-850A	Chlorhydrate de 7-méthoxy-3-(p-acétamidophénéthyl) - 1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	32	32	>1000	100	>32	9	>32	~7
SR673-50A	Chlorhydrate de N-phénéthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	178	32	>1900	50	>178	12	>178	~11
SR654-66A	Chlorhydrate de 3-cyclopropyl-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	56	18	477	52	37	12	49	>18
SR673-98A	Dichlorhydrate de 3-(para-aminophényl-éthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	100	18	445	52	85	17	45	~6
SR727-51A	Chlorhydrate de 3-allyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	178	56	>1000	60	>178	42	>178	>56
SR727-52A	Chlorhydrate de 7-méthoxy-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	100	18	316	26	125	>18	120	>18
SR709-8A	Chlorhydrate de 3-éthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	125	30	1000	44	>125	15	>125	>32
SR701-77A	Chlorhydrate de 7-méthoxy-3-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	180	32	700	83	140	20	>180	>32

TABLEAU I (suite)

Composé N°	Nom	DSNS*		LD50 mg/kg		Plateau chaud mg/kg		Convulsions	
		PO	IP	PO	IP	PO	IP	ED50 mg/kg	PO SC
SR727-915A	Chlorhydrate de 7-méthoxy-3-n-propyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	316	32	686	50	>316	26	>316	>32
SR673-64A	Chlorhydrate de 7-hydroxy-3-phényléthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	178	56	>1000	140	>178	26	>178	
SR701-87A	Chlorhydrate de 3-allyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	316	50	700	125	>316	35	>316	
SR751-227A	Dichlorhydrate de 7-méthoxy-3-2-(4-phényl-1-pipérazinyl)-éthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	100	32	~300	~80	~80	~8	>100	
SR725-61A	Dichlorhydrate de 3-(p-aminophényl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	316	56	>1000	121	>315	37	>316	
SR727-42A	3-Cyclopentyl méthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	178	56	784	75	>178	45	>178	
SR701-86	7-Hydroxy-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	1000	300	>1000	---	>1000	230	210	
	Pentazocine	316	316	~800	>500	>316	100	70	
	Morphine	56	10	~800	250	14	2,5	3	
	Codéine	100	32	540	104	20	12	17	

* DSNS = Dose Supérieure (c'est-à-dire la plus élevée)
 non-symptomatique (c'est-à-dire ne donnant aucun symptôme)

** PO = Per Os = par voie buccale

*** IP = Intrapéritonéale

**** SC = Sous-cutanée.

TABLEAU II

Activité d'antagonisme aux narcotiques des benzazépines

Composé N°	Nom	Antagonisme à la mydriase provoquée par l'oxymorphone		Antagonisme à l'analgésie provoquée par la morphine
		PO*	IP**	S.C.***
SR-701-37A	Chlorhydrate de 3-(3,3-diméthylallyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	+	+	+++
SR-673-98A	Dichlorhydrate de 3-(para-amino phényléthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	-	+	++
SR-673-50A	Chlorhydrate de N-phénéthyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	+	+	+
SR-727-52A	Chlorhydrate de 7-méthoxy-3-(3-phénylallyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	+	+	+
SR-727-51A	Chlorhydrate de 3-allyl-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H,3-benzazépine	+	+	+
	Pentazocine	+	+	+
	Morphine	-	-	-
	Codéine	-	-	-
	Nalorphine	+	+	Environ 20 à 100 fois plus active que les composés indiqués ci-dessus.

* PO = Per Os = voie buccale

** IP = Intrapéritonéale

*** S.C. = Sous-cutanée.

respiratoire.

Activité antihistaminique et anticholinergique

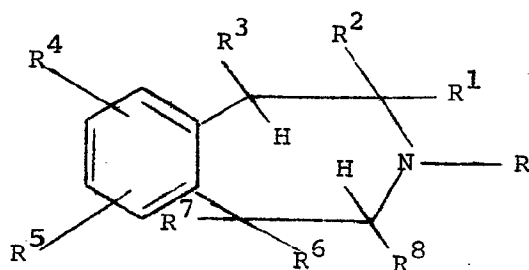
Le Tableau III est un résumé de l'activité relative antihistaminique et anticholinergique des composés de benza-
5 zépine, démontrée en utilisant des segments isolés d'iléon
de cobaye. D'après ces résultats, il apparaît que l'action
positive antihistaminique peut être établie pour les composés
indiqués dans le tableau, le plus puissant d'entre eux,
(le SR673-98A) étant approximativement 25 fois moins actif que
IO la diphenhydramine, antihistaminique courant. Ces composés pré-
sentent une activité anticholinergique faible par rapport à
celle de l'atropine.

TABLEAU IIIActivité antihistaminique et anticholinergique des
benzazépines

5	<u>Composé</u>	Concentration nécessaire pour bloquer 50% de l'activité de	
		<u>Acétylcholine</u> <u>ug/20 ml</u>	<u>Histamine</u> <u>ug/20 ml</u>
	SR 701-37A	120	76
	SR 727-43A	220	20
IO	SR 701-89A	>1000	75
	SR 730-243A	94	54
	SR 673-98A	54	3
	SR 725-61A	840	100
	SR 654-66A	540	20
I5	SR 673-50A	74	10
	Atropine	0,0035	37
	Diphenhydramine	3,3	0,12

REVENDICATIONS

1. Composé de formule



Formule I

ou ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, où
 R est l'hydrogène, un groupement alkyle inférieur ; un groupement
 15 alcényle inférieur contenant de 3 à 6 atomes de carbone ;
 un groupement aralcényle inférieur ; un groupement aralkyle
 inférieur, le groupement aryle étant choisi dans le groupe
 formé des groupements phényle, tolyle, nitrophényle, aminophényle,
 acylaminophényle, méthoxyphényle, hydroxyphényle, méthylamino-
 20 phényle, éthylaminophényle, diméthylaminophényle ; un groupement
 hydroxyalkyle estérifié par un acide inférieur ; un groupement
 hétérocyclique, 2-phthalimidoéthyle (la partie phényle étant
 éventuellement substituée en ortho, méta ou para par un
 groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle) ;
 25 2-(2-isoindoliny)éthyle (la partie phényle étant éventuellement
 substituée en ortho, méta ou para par un groupement NH_2 , OH ,
 OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle) ; 2-(1-adamantyl)-
 éthyle (la partie adamantyle étant éventuellement substituée par
 un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle) ;
 30 2-[4-benzyl-1-pipérazinyl]-éthyle (la partie phényle étant
 éventuellement substituée en ortho, méta ou para par un
 groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle) ;
 2-[4-(o-méthylbenzyl)-1-pipérazinyl]-éthyle (la partie phényle
 étant éventuellement substituée en ortho, méta ou para par
 35 un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle) ;
 R^1 est un atome d'hydrogène et R^2 est un atome d'hydrogène,
 un groupement alkyle inférieur ; ou
 R^1 et R^2 sont des groupements alkyle inférieur, ou R^1 est un
 atome d'hydrogène et R^2 est un groupement phényle ou
 40 phényl(alkyle inférieur) ;

- R^3 est un atome H ou un groupement alkyle inférieur ;
 R^4 et R^5 sont des atomes d'hydrogène ou des groupements alcoxy inférieur ; $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$; hydroxyle ; pyridinecarboxyle, amine, alkyle inférieur, des halogènes ou des groupements
5 nitro ;
 R^6 et R^7 sont des atomes H ou des groupements alkyle inférieur, phényle ou phénylalkyle, et
 R^8 est un atome d'hydrogène, un groupement alkyle inférieur, phényle ou phénylalkyle ; pourvu que
10 (a) R soit autre qu'un groupement alkyle inférieur, alkyle ou phénylalkyle quand R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et R^8 sont chacun un atome d'hydrogène ; et
(b) R^4 soit autre qu'un atome de chlore quand R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 et R^8 sont chacun un atome d'hydrogène ; et
15 (c) R^4 soit un groupement alkyle inférieur, alcoxy inférieur, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$, hydroxyle, amine, nitro ou pyridine-carboxyle quand R est un atome d'hydrogène et R^1 et R^3 sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur et R^2 , R^6 , R^7 et R^8 sont chacun un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle
20 inférieur ou phényle et R^5 est un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle inférieur ; et
(d) R^4 soit un groupement hydroxyle ou pyridine-carboxyle quand R est un groupement pipéridinylalkyle ou pipérazinylalkyle et R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 et R^8 sont chacun un atome d'hydrogène ;
25 et
(e) R soit autre qu'un atome d'hydrogène ou qu'un groupement propargyle quand R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et R^8 sont chacun un atome d'hydrogène ; et
(f) R^4 soit autre qu'un atome de chlore en position 7 quand
30 R , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 et R^8 sont chacun un atome d'hydrogène et R^1 est un groupement méthyle.
2. Composé selon la revendication 1, où R^4 et R^5 sont des groupements hydroxyle ou alcoxy inférieur.
3. Composé selon la revendication 1, où R^4 et R^5 sont des
35 groupements hydroxyle ou alcoxy inférieur, et R est l'hydrogène, un groupement alkyle inférieur ou alcényle inférieur.
4. Composé selon la revendication 1, où l'un des groupements R^4 et R^5 est l'hydrogène.
5. Composé selon la revendication 1, où R^1 est un groupement
40 méthyle, R^2 à R^8 sont l'hydrogène et R est l'hydrogène ou

un groupement p-aminophénéthyle.

6. Composé selon la revendication 1, où R^1 est un groupement méthyle, R^5 est un hydroxyle en position 7, R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 et R^8 sont l'hydrogène et R est l'hydrogène ou un groupement

5 p-aminophénéthyle.

7. Composé selon la revendication 1, où R^1 est un groupement méthyle, R^5 un groupement méthoxy en position 7, R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 et R^8 sont l'hydrogène et R est l'hydrogène ou un groupement p-aminophénéthyle.

10 8. Composé selon la revendication 1, où R^1 à R^8 sont des atomes d'hydrogène et R est un groupement 2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyle, 2-(4-phényl-1-pipéridinyl)éthyle, 3-phénylallyle, 3,3-diméthylallyle, cyclopropylméthyle, p-aminophénéthyle ou p-acétamidophénéthyle.

15 9. Composé selon la revendication 1, où R^5 est un groupement hydroxyle en position 7, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 et R^8 sont des atomes d'hydrogène et R est un groupement 2-(4-phényl-1-pipérazinyl)-éthyle, 2-(4-phényl-1-pipéridinyl)éthyle, allyle, 3-phénylallyle, 3,3-diméthylallyle, cyclopropylméthyle, phénéthyle, méthyle,

20 p-aminophénéthyle ou p-acétamidophénéthyle.

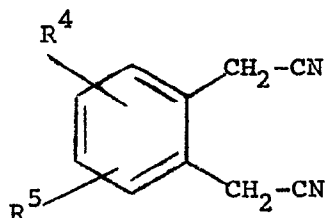
10. Composé selon la revendication 1, où R^5 est un groupement OCH_3 en position 7, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 et R^8 sont des atomes d'hydrogène et R est un groupement 2-(4-phényl-1-pipérazinyl)-éthyle, 2-(4-phényl-1-pipéridinyl)éthyle, allyle, 3-phénylallyle,

25 3,3-diméthylallyle, cyclopropylméthyle, phénéthyle, méthyle, p-aminophénéthyle ou p-acétamidophénéthyle.

11. Procédé de préparation d'un composé ayant la Formule I, dans laquelle les groupements R à R^8 sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste, quand

30 R doit être l'hydrogène dans les composés ayant ladite formule I, à

a) traiter un composé de formule



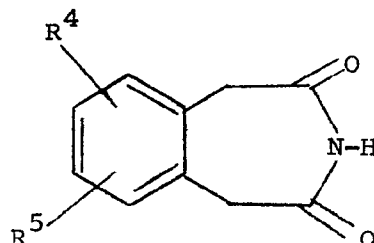
Formule II

35

40

avec un acide halohydrique dans un solvant polaire comme

l'acide acétique, chauffer le dérivé correspondant résultant qui est une 2-amino-4-halobenzazépine, pour obtenir un imide cyclique de formule

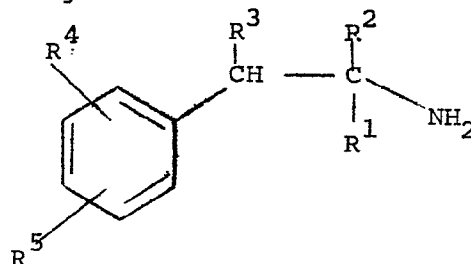


Formule III

et réduire sélectivement les groupements carbonyle adjacents au groupement imide du composé de Formule III ;

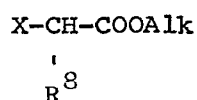
b) hydrogéner un composé ayant ladite formule II, ou

c) quand en outre l'un des substituants R^1 à R^7 doit être un groupement alkyle inférieur, phényle ou phényl (alkyle inférieur), faire réagir une amine de formule



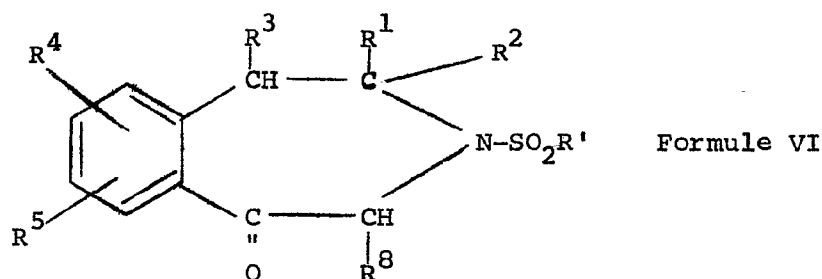
Formule IV

avec un composé de formule $R' - SO_2X$, dans laquelle R' est un radical organique et X un halogène, faire réagir le sulfonamide correspondant ainsi obtenu avec un ester de formule :



Formule V

dans laquelle Alk est un groupement hydrocarboné et X est un halogène, hydrolyser l'ester résultant, traiter l'acide ainsi obtenu avec un agent d'halogénéation, comme le chlorure de thionyle, pour obtenir l'halogénure d'acide correspondant, ajouter l'halogénure d'acide à une suspension froide d'halogénure d'aluminium pour obtenir une benzazépinone de formule



10

réduire sélectivement le groupement carbonyle de la partie azépinone du composé de Formule VI, et en éliminer le radical $R'-SO_2-$;

et, lorsque R doit être autre que l'hydrogène, faire réagir un
 15 composé de Formule I dans laquelle R est l'hydrogène, avec un réactif de formule RX ou $R-C : OX$ où R est autre que l'hydrogène et X est un halogène, ou avec un aldéhyde ou une cétone ayant au moins trois atomes de carbone ; et quand on utilise un réactif de formule $R-C:OX$, réduire sélectivement la partie carbonyle en un
 20 groupement méthylène.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on utilise le borane pour réduire les groupements carbonyle du composé ayant la formule III.

13. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce
 25 qu'on effectue l'hydrogénation du composé ayant la formule II, d'une façon catalytique, en utilisant un catalyseur au nickel de Raney.

14. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on utilise comme composé de formule $R'-SO_2X$ le chlorure de
 30 p-toluènesulfonyle.

15. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 11 et 14, caractérisé en ce qu'on utilise comme ester ayant la Formule V, le bromacétate d'éthyle ou un de ses dérivés convenablement substitués.

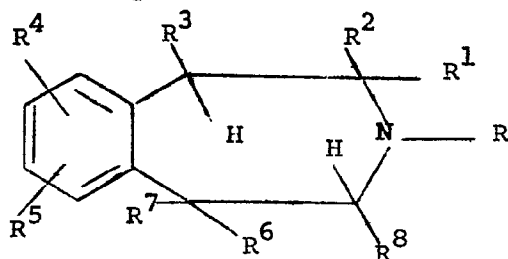
16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11, 14 et 15,
 35 caractérisé en ce qu'on réduit sélectivement avec du borohydrure de sodium, le groupement carbonyle du composé ayant la formule VI.

17. Procédé selon l'une des revendications 11 à 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir un réactif de formule $R-C:OX$ avec un composé ayant la Formule I où R est un atome d'hydrogène, et
 40 qu'on réduit la partie carbonyle du produit ainsi obtenu en un

groupement méthylène avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 16, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de Formule I où
5 R est l'hydrogène, avec un aldéhyde ou une cétone ayant au moins trois atomes de carbone, et qu'on réduit par le borohydrure de sodium la double liaison de la partie liée à l'atome d'azote du noyau azépine du produit ainsi obtenu.
19. Composition pharmaceutique qui comprend un excipient et
10 un ingrédient actif qui est un composé ayant la Formule I où R à R⁸ sont tels que définis dans la revendication 1, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
20. Composé selon la revendication 1, qui est la (-)-3-(p-aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H,
15 3-benzazépine.
21. Composé selon la revendication 1, qui est la (+)-3-(p-aminophénéthyl)-8-méthoxy-2-méthyl-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine.
22. Composé selon la revendication 1, qui est le chlorhydrate
20 de 7-méthoxy-3-(p-acétamidophénéthyl)-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine.
23. Composé selon la revendication 1, qui est le dichlorhydrate de 3-(para-aminophényléthyl)-7-méthoxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine.
- 25 24. Composé selon la revendication 1, qui est le chlorhydrate de 3-(3,3-diméthylallyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tétrahydro-3H, 3-benzazépine.
25. Composition analgésique, caractérisée en ce que son principe actif est un composé de formule

30



35

Formule I

ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, où R est un atome d'hydrogène ou un groupement: alkyle inférieur; alcényle inférieur contenant de 3 à 6 atomes de carbone;

40

72 04829

2171879

- aralcényle inférieur ; aralkyle inférieur, le groupement aryle étant choisi dans le groupe formé des groupements phényle, tolyle, nitrophényle, aminophényle, acylaminophényle, méthoxyphényle, hydroxyphényle, méthylaminophényle, éthylamino-
 5 phényle, diméthylaminophényle ; un ester inférieur d'un groupement hydroxyalkyle ; un groupement hétérocyclique, 2-phthalimidoéthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en position ortho, méta ou para par un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle) ; 2-(2-isoindoliny1)-éthyle (la partie
 10 phényle étant éventuellement substituée en position ortho, méta ou para par un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle) ; 2-(1-adamantyl)-éthyle (la partie adamantyle étant éventuellement substituée par un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle) ; 2- $\overline{4}$ -benzyl-1-pipérazinyl-
 15 éthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en position ortho, méta ou para par un groupement NH_2 , OH , OCH_3 , un atome d'halogène, un groupement alkyle) ; 2- $\overline{4}$ -(o-méthylbenzyl)-1-pipérazinyl-éthyle (la partie phényle étant éventuellement substituée en position ortho, méta ou para par un groupement
 20 NH_2 , OH , OCH_3 , un halogène, un groupement alkyle) ;
 R^1 est un atome d'hydrogène et R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, ou
 R^1 et R^2 sont des groupements alkyle inférieur, ou R^1 est un atome d'hydrogène et R^2 est un groupement phényle ou phényl-(alkyle
 25 inférieur) ;
 R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ;
 R^4 et R^5 sont des atomes d'hydrogène ou des groupements alcoxy inférieur ; $\text{CH}_3 \text{OCH}_2\text{O} -$; hydroxyle, pyridinecarboxyle, amine, alkyle inférieur, des atomes d'halogène ou des groupements nitro ;
 30 R^6 et R^7 sont des atomes d'hydrogène ou des groupements alkyle inférieur, phényle ou phénylalkyle, et
 R^8 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, phényle ou phénylalkyle ; pourvu que R soit autre qu'un groupement alkyle inférieur, allyle ou phénylalkyle quand R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,
 35 R^6 , R^7 et R^8 sont chacun un atome d'hydrogène.